

# Печень и гепатопротекторы. Новые возможности цитопротекторной терапии в комплексном лечении заболеваний печени

По материалам IX Украинской гастроэнтерологической недели, 29-30 сентября 2016 года, г. Харьков

**Медицинская и социальная значимость болезней печени обусловлена неуклонным ростом хронических поражений печени в структуре заболеваемости и смертности. Это связано с генетическими факторами, вирусной нагрузкой, повсеместным использованием медикаментов, приемом алкоголя. Последний фактор существенно влияет на темпы распространения хронических заболеваний печени в Украине.**



Как отметила главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко, уровень употребления алкоголя в Украине остается высоким.

— Установлено, что 40 г этанола в сутки для мужчин и 30 г/сут для женщин — это та максимальная разовая доза, которую здоровая печень может метаболизировать без негативных последствий. По оценкам ВОЗ, украинцы употребляют более 12,5 л алкоголя на душу населения в год, что значительно превышает максимальную безопасную дозу. При этом большое значение имеет качество и вид алкогольного напитка. Употребление крепких алкогольных напитков и пива достоверно чаще ассоциируется с развитием алкогольной болезни печени (АБП) по сравнению с употреблением вина.

Установлено, что риск летального исхода от цирроза печени у женщин, употребляющих 150 мл крепкого алкоголя, в 2 раза выше, чем у мужчин, выпивающих такую же дозу. Эта разница обусловлена генетическим полиморфизмом энзимов, принимающих участие в метаболизме алкоголя. Генетическая предрасположенность может также определять алкогольную зависимость и риск развития АБП. Известно, что предрасположенность к алкогольной зависимости наследуется в 50% случаев и ассоциирована с полиморфизмом гена *GABRA2*, кодирующего  $\gamma$ -аминонаслающую кислоту. АБП также ассоциирована с полиморфизмом генов *PPAR $\gamma$ 2* и *PNPLA3*: у носителей гомозиготной мутации rs738409 GG гена *PNPLA3* относительный риск развития цирроза печени повышен в 2,79 раза.

Алкоголь оказывает значительное стрессорное воздействие на организм и наравне с другими неблагоприятными факторами внешней среды (пестициды, лекарственные препараты, фотохимические продукты смога, ультрафиолетовое облучение, электромагнитные поля и т.д.) приводит к формированию оксидативного стресса. Оксидативный стресс ведет к быстрому истощению антиоксидантных систем, в том числе системы глутатиона — главного клеточного антиоксиданта.

L-глутатион — это трипептид, состоящий из аминокислот глутамина, цистеина и глицина. Он содержится в каждой клетке организма, а глутатионзависимые ферменты работают в различных ее органеллах (ядре, митохондриях и др.). Антиоксидантная сульфгидрильная группа используется как донор электрона в антиоксидантных реакциях нейтрализации более 3000 токсичных окисленных субстратов в организме. Устойчивость глутатиона к пептидазам при его пероральном применении обеспечивает  $\gamma$ -глутатионпептидная связь.

**В экспериментальных исследованиях установлено, что уровень восстановленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с алкогольными и неалкогольными поражениями печени значительно снижен по сравнению со здоровыми лицами.**

Применение экзогенного глутатиона улучшает показатели печеночных тестов даже через несколько месяцев после окончания лечения. Глутатион эффективно устраняет последствия оксидативного стресса, препятствуя повреждению клеток и прогрессированию хронических диффузных заболеваний печени.

Гепавал® — гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием. Его пероральное применение эффективно увеличивает концентрацию глутатиона на 30% в крови, на 35% в эритроцитах и на 260% в эпителиальных клетках по сравнению с исходными уровнями. Прием гепатопротектора Гепавал® в течение 3 мес значительно увеличивает уровень глутатиона в тканях у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), снижает уровень маркеров оксидативного стресса у таких больных на 45%, а уровень печеночных трансаминаз — более чем в 2 раза.



Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак более подробно рассказал о возможностях антиоксидантной терапии в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

— В повреждении печени при НАЖБП ключевая роль принадлежит альтерации гепатоцитов гепатотоксичными медиаторами (фактор некроза опухоли), которые инициируют и стимулируют воспаление, и оксидативному стрессу. Оксидативный стресс — один

из основных факторов повреждения клеток и прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. В условиях оксидативного стресса нарушается нормальное функционирование гепатоцитов, что приводит к нарушению детоксикационной функции органа, прогрессированию печеночно-клеточной недостаточности, стеатоза и стеатогепатита, активации фиброгенеза.

**Известно более 60 заболеваний и синдромов, которые ассоциированы с оксидативным стрессом: вирусные инфекции (в том числе вирусные гепатиты), интоксикации любой этиологии, синдром воспаления, синдром ишемии-реперфузии, онкологическая патология, сахарный диабет, атеросклероз и др.**

Оксидативный стресс усугубляется при поступлении в организм прооксидантных факторов — лекарственных средств, токсинов, алкоголя, пестицидов. Явления оксидативного стресса более выражены у лиц в возрасте старше 45 лет, при наличии избыточного веса, хронического нервно-психического напряжения.

Образующиеся активные формы кислорода, радикалы-инициаторы приводят к окислению нуклеотидов, аминокислот, жирных кислот с образованием алканов и альдегидов. Продукты окисления оказывают повреждающее действие на клетки печени, что вызывает нарушение детоксикационной функции печени, прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности, активацию фиброгенеза, прогрессирование стеатоза и стеатогепатита, индукцию канцерогенеза.

Гепатопротекторы — неоднородная группа различных по химической природе веществ. Свойствами гепатопротекторов обладают различные препараты растительного происхождения, витамины-антиоксиданты, препараты животного происхождения, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и их производные и др. Гепатопротекторы как препараты выбора должны соответствовать следующим критериям эффективности:

- предупреждать образование и способствовать выведению свободных радикалов;
- предотвращать гибель гепатоцитов;
- быстро улучшать и способствовать нормализации биохимических показателей;
- предотвращать печеночный холестаз;
- обеспечивать сохранность детоксикационной функции печени при острой клеточной недостаточности;
- обезвреживать аммиак и переводить его в нетоксичную форму;
- купировать симптомы печеночной энцефалопатии;
- иметь минимум побочных эффектов.

Понятно, что единого препарата для решения всех указанных задач пока не существует. Поэтому на ранних этапах диагностики, пока пациент завершает необходимое обследование, функцию печени уже необходимо поддерживать стартовым гепатопротектором. Наиболее обоснованным патогенетическим стартовым препаратом является гепатопротектор-антиоксидант. К примеру, витамин Е и бетаин улучшают гистологическую картину печени и биохимические тесты у больных НАСГ, витамин С блокирует течение свободнорадикальных реакций и действует

синергично с витамином Е. Одним из наиболее мощных антиоксидантов является глутатион — главный клеточный антиоксидант. В условиях оксидативного стресса наблюдается истощение в первую очередь антиоксидантной системы глутатиона, которая обеспечивает разнонаправленное защитное действие (рис.):

- антиоксидантная защита путем связывания свободных радикалов;
- детоксикация вследствие нейтрализации и выведения токсинов;
- иммуномодуляция за счет стимуляции естественных киллеров и активации Т-лимфоцитов.

**Глутатион — наиболее изученный антиоксидант, интерес к которому продолжает расти. Так, на сайте Национальной медицинской библиотеки США на сегодняшний день имеется более 116 тыс. работ по результатам поиска glutathione.**

Как показали исследования, у пациентов с алкогольным и неалкогольным стеатозом печени, а также стеатозом, ассоциированным с вирусными гепатитами, наблюдается снижение уровня глутатиона и, следовательно, детоксикационной функции печени. Применение глутатиона улучшает показатели печеночных тестов (аминотрансфераз и щелочной фосфатазы) даже через несколько месяцев после окончания лечения. Эффективность лечения глутатионом подтверждается также уменьшением концентрации малонового диальдегида — маркера повреждения гепатоцитов. В Украине врачам хорошо известен гепатопротектор Гепавал®, содержащий L-глутатион. Современный антиоксидант Гепавал® эффективно устраняет последствия оксидативного стресса, препятствуя повреждению клеток и прогрессированию хронических диффузных заболеваний печени.

Таким образом, диффузные болезни печени сопровождаются нарушением ее структуры и функции. Терапию таких заболеваний печени целесообразно начинать со «стартовых» гепатопротекторов, которые купируют выявленные симптомы, что дает возможность параллельно проводить целевое обследование пациента. Новые возможности открываются при использовании гепатопротектора Гепавал® (L-глутатион), который активно включается в процессы метаболизма и оказывает положительные биологические эффекты благодаря патогенетической направленности своего действия.



По словам заведующей кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО), доктора медицинских наук, профессора Татьяны Дмитриевны Звягинцевой, хронические заболевания печени в связи с высоким ростом заболеваемости называют второй эпидемией нашего века после сердечно-сосудистых заболеваний.

— Почти 29 млн европейцев (6% населения Европы) страдают заболеваниями печени, которые удерживают 5-е место среди главных причин смертности. Около 10 млн европейцев — носители вируса гепатита, более 8 млн — инфицированы вирусом гепатита С (HCV). В постсоветских странах

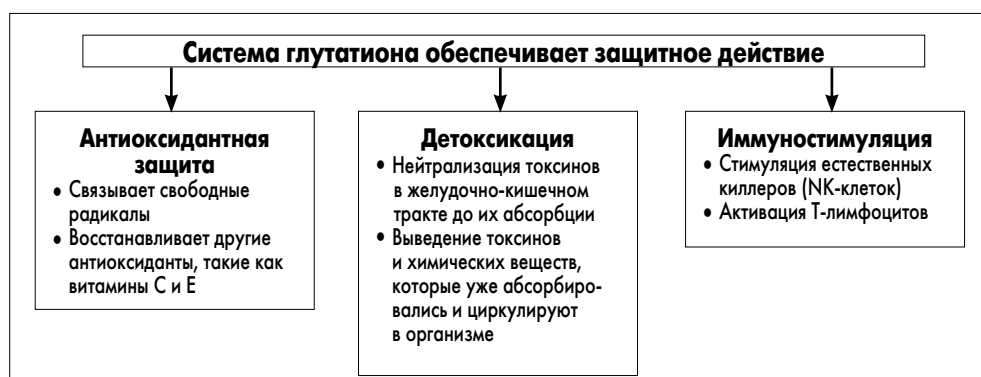


Рис. Компоненты защитного действия системы глутатиона

ежегодно регистрируют до 1 млн новых случаев заболеваний печени. Наряду с увеличением числа случаев вирусных поражений печени наблюдается высокая распространенность НАЖБП, которая чаще развивается в результате воздействия агрессивных экзогенных факторов. При этом увеличивается и число больных АБП – второй по частоте причины трансплантации печени после вирусного гепатита С.

Высокой распространенности болезней гепатобилиарной зоны способствует множество факторов внешней среды: гиподинамия, индустриализация и загрязнение окружающей среды, вирусы, генетические мутации, профессиональные и бытовые вредные факторы, употребление наркотиков и алкоголя, несбалансированное питание, увеличение числа больных туберкулезом, бесконтрольный прием лекарственных препаратов. Эти факторы значительно влияют на рост и разнообразие нозологических форм при поражении печени, что существенно затрудняет диагностику. Развитию хронических заболеваний печени способствует расширение миграционных процессов, климатический и экологический стресс, апноэ сна, перенесенные ранее хронические инфекции и бессимптомное течение заболеваний. Прогрессированию заболеваний печени способствуют накопленная заболеваемость гепатитами и циррозами, поливирусные микст-инфекции, ВИЧ-инфицирование, алкоголь, наркотические и психотропные средства, увеличение доли инвазивных медицинских процедур, полипрагмазия, гепатотоксические медикаменты, другие ксенобиотики (J.K. Dogmann et al., 2010; И.Г. Никитин, П.О. Богомолов, 2015).

Хроническая инфекция, вызванная гепатотропными вирусами наблюдается у большого числа больных АБП. Частота обнаружения HCV при АБП составляет 30-44%. Вирус гепатита В обнаруживается у 52% лиц, злоупотребляющих алкоголем (В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, 2011).

**При злоупотреблении алкоголем антитела к HCV (HCV Ab) выявляются в 7 раз чаще, чем в общей популяции. У 65-94% лиц с АБП находят РНК HCV в сыворотке крови. У больных с HCV-инфекцией, злоупотребляющих алкоголем, риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы в 8,3 раза выше, чем при отсутствии маркеров HCV, особенно у лиц моложе 50 лет.**

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций макроорганизма, связанных с применением фармакологических препаратов. В США ЛПП являются причиной 2,5-3% всех случаев остро развившейся желтухи, в Европе этот показатель несколько выше и составляет 3-4%.

**В 25-28% случаев ЛПП становятся причиной развития фульминантной печеночной недостаточности, занимая второе место после вирусных заболеваний.**

Дисбаланс и агрессия токсичных ксенобиотиков способствуют формированию хронической интоксикации в организме. Запускается каскад патогенетических механизмов, точкой приложения которых является дисфункция митохондрий, ослабление антиоксидантной защиты и активация процессов перекисного окисления липидов, инфильтрация мембран холестерином, нарушение энергетических и пластических функций гепатоцитов, клеточные мутации.

Постоянный рост распространенности заболеваний печени разного генеза обуславливает необходимость изучения имеющихся гепатопротекторных средств и поиска новых эффективных препаратов.

Среди основных механизмов действия гепатопротекторов следует выделить:

- цитопротекторный с мембраностабилизирующим действием;
- противовоспалительный с антиоксидантным, антиапоптотическим, антифибротическим, антитоксическим действием;
- нормализация метаболических процессов в гепатоците.

Оксидативный стресс – один из важнейших процессов в патогенезе повреждения клеток печени. В условиях оксидативного стресса наибольший дефицит испытывает антиоксидантная система глутатиона. В исследованиях показано, что уровень восстановленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с алкогольным и неалкогольным поражением печени значительно снижен по сравнению со здоровыми лицами. 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. Altamir et al., 1988). Исследование уровня восстановленного глутатиона в биоптатах печени пациентов с хроническими заболеваниями печени, вызванными различными генотипами HCV ( $n=52$ ), показало наибольшее его снижение при

генотипе 1b, что ассоциировано с устойчивостью к базисной терапии интерферонами (Lorenzo et al., 2009). Поэтому применение антиоксидантов у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии может оказывать существенное влияние на улучшение функционального состояния печени.

Гепавал® – гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием с доказанной эффективностью. Сырье для его производства поставляют Kuowa HAKKO BIO CO (Япония) – крупнейший мировой производитель субстанций для фармацевтической промышленности с более чем 60-летним опытом применения инновационных патентованных технологий ферментации и синтеза.

**Гепавал® содержит L-глутатион и выпускается в капсулах по 250 мг, 30 капсул в упаковке. Назначают Гепавал® по 1-2 капсулы 1-2 раза в сутки независимо от приема пищи (суточная доза 250-1000 мг).**

На базе кафедры гастроэнтерологии ХМАПО было проведено собственное исследование, которое позволило получить положительный опыт применения гепатопротектора Гепавал®. В исследовании изучалась динамика показателей первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у больных с НАСГ до и после применения гепатопротектора Гепавал® в комплексной терапии. После проведенного курса лечения отмечалось достоверное повышение в плазме крови уровня таких показателей, как общая антиоксидантная активность и уровень жирорастворимых витаминов А и Е, а также снижение первичных продуктов перекисного окисления липидов. Эти результаты свидетельствуют об эффективности и целесообразности использования гепатопротектора Гепавал® в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Подготовила Мария Маковецкая



# 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.

**Краткая информация о применении Гепавала.**  
 Состав: 1 капсула содержит: основное вещество: L-глутатион – 250 мг; вспомогательные вещества: лактоза, магния стеарат (E 470), двуокись кремния (E 551); оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), оксиды железа – черного, красного и желтого (E 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 токсичными элементами, пестицидами, алкоголя, 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 врачом.

**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», Киев, ул. М.Котляревского, 1, оф.96.