



ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА РОПРЕН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Голованова Е. В., Винницкая Е. В., Шапошникова Н. А., Петраков А. В., Мелькина Е. С.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Голованова Елена Владимировна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 9554

E-mail: golovanovaev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Повреждения печени вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикационной функции и антимикробной защиты, в связи с чем проблема поиска новых высокоэффективных лекарственных препаратов для восстановления и нормализации печеночных функций чрезвычайно актуальна. В работе представлен новый отечественный растительный гепатопротектор Ропрен, являющийся биополимером из полипренолов, выделенных из зелени сосны и ели, и аналогом эндогенного липида — долихола. Показана эффективность Ропрена в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. Препарат уменьшает клинко-биохимическую активность заболевания, способствует нормализации липидного спектра. Полученное в результате лечения снижение индекса фиброза, определяемого методом непрямой транзистентной эластометрии, свидетельствует о повышении эластичности печени и снижении риска развития цирроза.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит; полипренолы; долихолы; гепатопротекторы.

SUMMARY

Liver damage causes serious metabolic disorders, immune response, detoxification functions and anti-microbial protection. Therefore, the problem of finding new high effective drugs for the restoration and normalization of liver function is extremely urgent. This article presents a new domestic plant hepatoprotector Ropren, which is a biopolymer polyprenols isolated from the green of pine and spruce, and an analog of the endogenous lipid — dolichol. Presented the Ropren efficiency in patients with non-alcoholic steatohepatitis. The drug reduces the clinical and biochemical disease activity, contributes to the normalization of lipid profile. The resulting decrease in the index treatment of fibrosis, determined by indirect transient elastometry, indicates an increase in the elasticity of the liver and reducing the risk of developing cirrhosis.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; polyprenols; dolichol; hepatoprotectors.

Хронические заболевания печени (ХЗП) включают широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Повреждения печени вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикационной функции и антимикробной защиты. Заболеваемость ХЗП

различной этиологии неуклонно растет, в связи с чем проблема поиска новых высокоэффективных лекарственных препаратов для восстановления и нормализации печеночных функций чрезвычайно актуальна.

В последние годы особый интерес гепатологов во всем мире привлекает неалкогольная жировая

болезнь печени (НАЖБП), определение которой подразумевает наличие следующих условий: выявление преимущественно макровезикулярных жировых включений в ткани печени (при морфологическом исследовании) и отсутствие указаний в анамнезе на длительное употребление алкоголя в токсических дозах. Признанными факторами риска развития данной патологии являются ожирение, сахарный диабет II типа, голодание, парентеральное питание, наличие илеоцекального анастомоза, избыточный бактериальный рост в кишечнике и др. [6; 10; 11]. Эта этиологическая группа заболеваний в настоящее время по актуальности сопоставима с вирусными и алкогольными поражениями печени.

НАЖБП в своем развитии проходит стадии стеатоза, стеатогепатита (СГ), фиброза и цирроза печени. Стеатоз печени характеризуется накоплением жира в гепатоцитах и звездчатых клетках, что, в свою очередь, обусловлено увеличением поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень за счет их высокого содержания в пище, высвобождения их при липолизе жировой ткани, преобразования в жирные кислоты избыточного количества углеводов, поступающих в печень. Снижение скорости β -окисления свободных жирных кислот в митохондриях и одновременное увеличение их синтеза сопровождается нарушением выведения триглицеридов (ТГ) из гепатоцитов в связи со снижением синтеза и /или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [3; 13]. Накопление жира в гепатоцитах в виде капель приводит к оттеснению и сдавлению органелл клетки, повреждениям, растяжению и разрывам мембран печеночных клеток.

Следующая стадия заболевания — формирование стеатогепатита. Этот процесс сопровождается воспалительно-некротическими изменениями в печени. В основе их развития лежат универсальные механизмы, не зависящие от этиологии стеатоза. В настоящее время ведущими факторами развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) как составляющей метаболического синдрома (МС) признаются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушения жирового и углеводного обменов [3; 4]. Известно, что при НАСГ происходит усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) вследствие индукции цитохрома P450 2E1 в печени с увеличением потребления кислорода гепатоцитами и образованием активных форм кислорода в виде свободных радикалов. Активация ПОЛ и образование большого количества свободных радикалов приводят к набуханию митохондрий, ломкости лизосом, нарушению целостности клеточных мембран, нарушению работы мембранозависимых транспортных систем гепатоцита и, как следствие, накоплению токсических промежуточных продуктов, стимулирующих коллагенообразование. В результате несоответствия синтеза и секреции

ТГ, стимулирующих воспалительные реакции, развивается фиброз. Таким образом, основным механизмом развития НАСГ признается накопление в печени свободных жирных кислот в результате активации реакции ПОЛ [18].

В первых сообщениях о стеатогепатитах указывалось, что 80–85% случаев составляют алкогольные и лишь 15–20% — НАСГ. В последние годы доля НАСГ увеличилась до 30–40%, что связано с улучшением качества обследования пациентов, широким внедрением в клиническую практику ультразвукового метода исследования органов брюшной полости и морфологического исследования ткани печени. Неалкогольный стеатогепатит, представляющий собой одну из стадий НАЖБП, в настоящее время является самостоятельной нозологической единицей.

В целом НАСГ протекает доброкачественно и часто бессимптомно, однако, по данным динамического морфологического исследования ткани печени, примерно у половины пациентов со временем наблюдается усиление фиброза. Это свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания, при этом данные о тяжести течения и скорости его прогрессирования в различных исследованиях значительно варьируют [14; 25]. По данным литературы, формирование цирроза печени наблюдается у 7–16% взрослых пациентов [6]. Обследование больших групп больных с криптогенным циррозом печени показало, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне нераспознанного НАСГ. К неблагоприятным в плане прогрессирования НАСГ факторам относят пожилой возраст, избыточный вес, сахарный диабет, соотношение активности АСТ/АЛТ > 1.

В лечении НАСГ важное место отводится терапии метаболического синдрома, и в первую очередь диете с постепенным снижением массы тела, а также адекватным физическим нагрузкам. Широко применяются бигуаниды метформин и сенситайзеры инсулина второго поколения (пиоглитазон). С осторожностью необходимо подходить к выбору гиполипидемического препарата при лечении МС, так как имеющиеся в арсенале врачей лекарственные средства (статины, фибраты) потенциально могут провоцировать развитие лекарственного гепатита у больного с НАСГ [3; 4].

Целями патогенетической гепатопротективной терапии при НАСГ являются снижение накопления свободных жирных кислот в печени, восстановление повреждений в мембране гепатоцитов, защита органелл клетки, уменьшение «оксидантного» стресса, уменьшение фиброза. Соответственно лекарственные препараты, применяющиеся для лечения НАСГ, должны обладать прямым цитопротективным действием, нормализовать структуру и функцию мембран печеночных клеток и внутриклеточных органелл,

способствовать нормализации липидного обмена. В настоящее время для лечения НАСГ применяют различные гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды, флавоноиды расторопши пятнистой, урсodeоксихолевую кислоту. Эффективность этих препаратов не всегда удовлетворяет ожиданиям врачей и пациентов. Поэтому актуальным остается поиск новых высокоэффективных и безопасных гепатопротекторов.

В 2007 году в России зарегистрирован новый растительный гепатопротектор Ропрен производства ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга», Россия. Ропрен представляет собой биополимер из полипренолов, выделенных из зелени сосны и ели, выпускается в виде масляного раствора для внутреннего применения в дозе 3 капли 3 раза в день. Рекомендательный производителем курс лечения составляет 3 месяца.

В работах ученых различных стран была показана определяющая роль полипренолов в биосинтезе ряда важнейших соединений, необходимых для жизнедеятельности организма, и их специфическая активность для различных органов [12]. Пренолы, в свою очередь, являются растительным аналогом эндогенного транспортного липида — долихола [15–17; 20]. Долихолы играют исключительно важную роль в основных биологических процессах человеческого организма. Располагаясь внутри фосфолипидного бислоя мембран, долихолы модифицируют их текучесть и проницаемость, участвуют в регенерации, дифференциации и пролиферации клеток. Кроме этого, долихолы незаменимы в синтезе таких гликопротеинов, как мембранные гликоконъюгаты, рецепторы, гормоны, иммуноглобулины и т. д. Известно, что долихолфосфатный цикл является необходимым метаболическим звеном в процессах регенерации, дифференциации и пролиферации клеток [19; 21–24]. При острых и хронических воспалительно-дегенеративных заболеваниях печени различной этиологии, протекающих с повреждением клеточных мембран при дефиците долихола и недостаточности долихолфосфатного цикла, введение пренолов извне с заместительной целью способствует поддержанию иммунного статуса клетки, обеспечивая восстановление и стабильность белковых молекул в мембране [26–28].

Исходя из биологической роли долихолов, у Ропрена имеются следующие основные механизмы действия:

— мембранопротективный: участие в процессах регенерации поврежденных клеточных мембран печени (В. И. Рошин, В. С. Султанов, 2005), обеспечение реакции гликозилирования в долихолфосфатном цикле во время синтеза гликопротеинов;

— иммунотонизирующий: участие в биосинтезе гликопротеинов, поддержание иммунного статуса клетки, транспорта иммуноглобулинов, участие

в индукции интерферонов [5], генерации нейтрофилов и активировании макрофагов ретикулоэндотелиальной системы;

— гиполипидемический: снижение уровня холестерина за счет активации транспорта долихола из эндоплазматического ретикулула в лизосомы;

— антиоксидантный: поглощение образующихся на мембране перекисных липидов, улучшение энергетического обмена клетки, участие в окислительном фосфорилировании, активация функции митохондрий.

В экспериментальном исследовании изучена гепатопротекторная активность полипренольного препарата Ропрен на модели токсического поражения печени, индуцированного дихлорэтаном или ацетаминифеном у крыс [1; 2; 7; 8]. Терапия Ропреном значительно улучшала функциональное и морфологическое состояние печени у лабораторных животных, подвергнутых воздействию гепатотоксических агентов.

Клинические исследования эффективности и безопасности применения Ропрена были проведены с участием больных алкогольной болезнью печени (АБП). Рандомизированное сравнительное исследование препарата Ропрен с использованием в качестве препарата сравнения Эссенциале форте выполнено на четырех клинических базах Санкт-Петербурга [9]. В исследовании участвовали 120 больных, которые были рандомизированы на 2 группы. Первая группа получала Ропрен в дозе 3 капли 3 раза в сутки, вторая — Эссенциале форте в дозе 1 капсула 3 раза в день. Срок лечения составил 12 недель. На фоне монотерапии Ропреном была отмечена более ранняя по сравнению с Эссенциале форте положительная динамика в отношении выраженности цитолитического синдрома (снижение активности АЛТ и АСТ). Прием Ропрена сопровождался нормализацией липидного спектра крови, что выражалось в повышении концентраций липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижении индекса атерогенности в 1,6 раза. Кроме этого, лечение Ропреном способствовало значительному повышению уровня общих антиоксидантов сыворотки крови: через 6 недель — на 94%, через 8 недель — на 175%. У больных в группе сравнения уровень общих антиоксидантов повысился незначительно. Во время исследования не было выявлено побочных действий препарата ни в одном случае.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения препарата Ропрен в терапии больных с неалкогольным стеатогепатитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 20 больных с НАСГ и нарушением липидного обмена, все больные — женщины в возрасте 38–56 лет. Пациенты получали Ропрен по 3 капли 3 раза в день в течение 12 недель внутрь. Для оценки эффективности лечения изучали динамику жалоб, уровней сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) липидов (общего холестерина (ХС), ТГ, липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности). До и после лечения измеряли индекс фиброза (ИФ) печени методом непрямой ультразвуковой эластометрии с помощью аппарата «Фиброскан».

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 12 недель монотерапии Ропреном отмечено снижение выраженности проявлений диспепсического (тяжесть в правом подреберье, метеоризм, неустойчивый стул) и астенического (слабость, утомляемость, нарушения сна) синдромов у всех больных. При исследовании биохимических параметров активности воспаления в печени выявлено снижение выраженности цитолитического синдрома (рис. 1) в виде снижения уровней АЛТ и АСТ ($p > 0,05$). Отмечено также снижение ($p > 0,05$) активности ферментов холестаза — ЩФ и ГГТП (рис. 2). Выявлено положительное влияние Ропрена на липидный спектр сыворотки

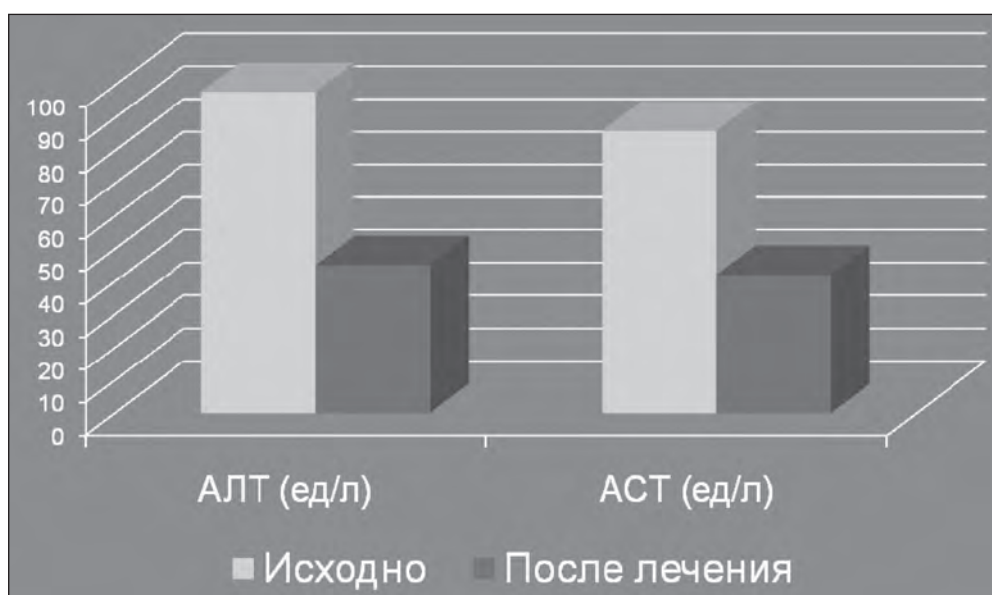


Рис. 1. Динамика трансаминаз на фоне лечения Ропреном больных с НАСГ

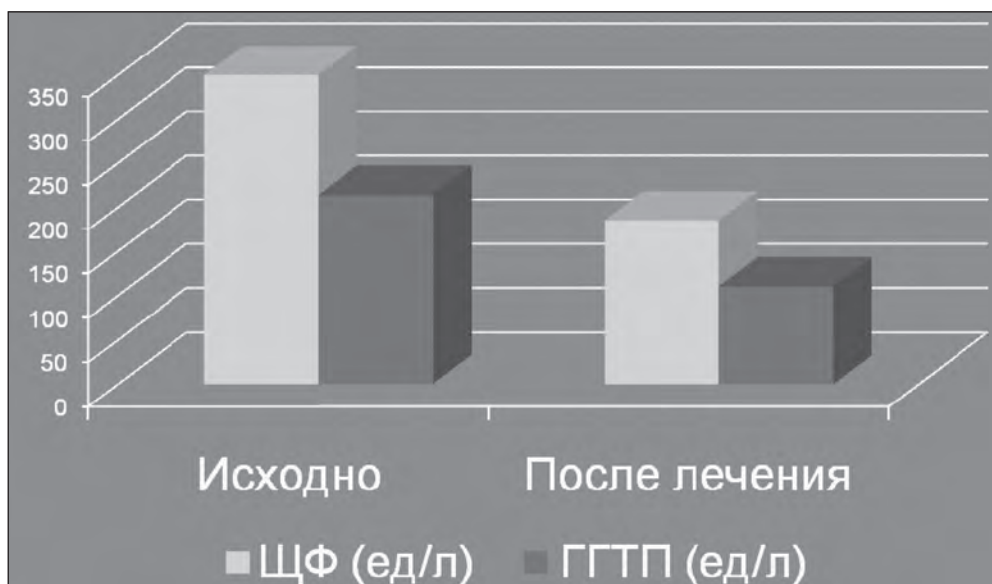
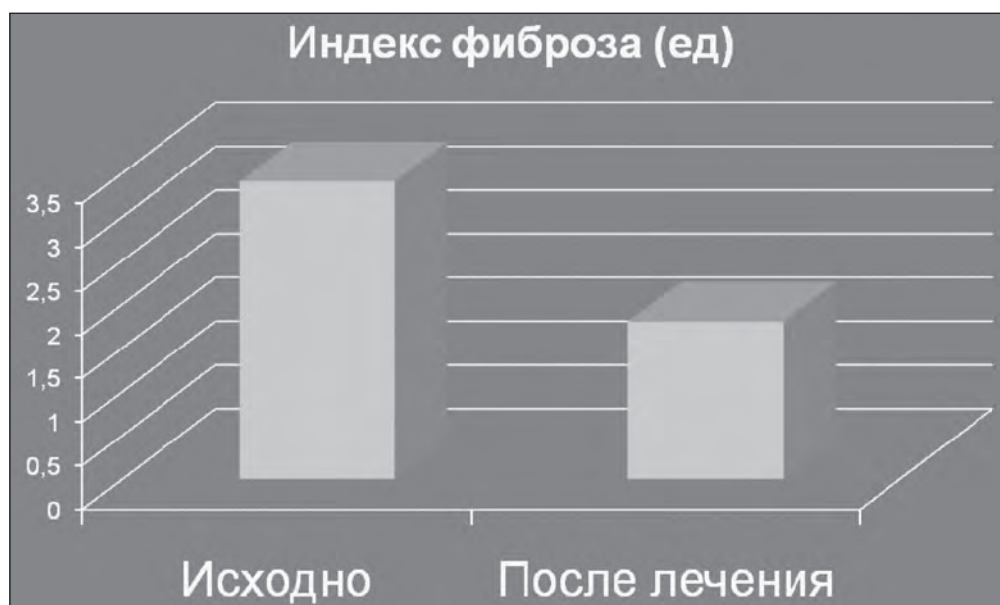


Рис. 2. Динамика ферментов холестаза на фоне лечения Ропреном больных с НАСГ



$p < 0,05$ — достоверное отличие от исходного показателя

Рис. 3. Динамика индекса фиброза на фоне лечения Ропреном больных с НАСГ

крови в виде нормализации исходно имеющейся дислипидемии, а именно: достоверно ($p < 0,05$) снизились уровни ХС ($8,3 \pm 1,4$ до $6,1 \pm 0,8$ ммоль/л) и ТГ ($3,1 \pm 0,3$ до $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л). Уровни ЛПНП снизились с $4,3 \pm 1,1$ до $2,1 \pm 1,0$ ммоль/л ($p > 0,05$), ЛПВП — повысились с $0,75 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,05$). Исходно у всех больных при определении ИФ методом непрямо́й эластометрии определялись очень высокие его значения ($3,8 \pm 1,1$ ед), что соответствовало выраженному фиброзу. В связи с тем что в группе не было пациентов с НЖБП на стадии цирроза, мы объясняли этот факт значительным снижением эластичности паренхимы печени за счет выраженной инфильтрации гепатоцитов жиром. Через 12 недель монотерапии Ропреном получено достоверное снижение ИФ (рис. 3) до $1,9 \pm 0,7$ ед ($p < 0,05$), что обусловлено, по всей видимости, активным выведением жира из печеночных клеток и восстановлением эластичности печени, что, в свою очередь, сопровождается снижением

воспаления и подавлением избыточного коллагенообразования. В целом снижается риск развития цирроза печени у данной категории больных. Приверженность к лечению была высокой, побочных эффектов не наблюдалось ни в одном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый отечественный растительный препарат Ропрен эффективен в лечении больных НАСГ. Препарат уменьшает клинико-биохимическую активность заболевания, способствует нормализации липидного спектра. Снижение ИФ свидетельствует о повышении эластичности печени и снижении риска развития цирроза. Таким образом, препарат Ропрен является эффективным и безопасным гепатопротектором, что позволяет рекомендовать его для лечения хронических гепатитов и циррозов печени (в комплексной терапии) различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаптева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С. Специфическая активность полипенольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клин. питание. — 2006. — № 1. — С. 25–29.
2. Лаптева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С. Специфическая активность полипенольного препарата «Ропрен» (Bioeffective® R) при токсическом поражении печени в эксперименте // Клин. питание. — 2007. — № 3. — С. 28–32.
3. Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Поражение печени при инсулинорезистентности // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 1. — С. 14–19.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения // Тер. арх. — 2007. — Т. 79, № 10. — С. 9–13.
5. Зарубаев В.В., Султанов В.С., Сухинин В.П. и др. Изучение динамики интерферогенной активности препаратов «Ропрен»

и его модифицированного аналога в опытах на белых мышах // Мат. конф. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». — СПб., 2008. — С. 12.

6. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева В.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. — СПб.: Диалект; М.: Бином, 2005. — 864 с.

7. Сви́дeрcкий В.Л., Султанов В.С., Роцин В.И. и др. Анализ действия полипенольного препарата «Ропрен» и холиналфосцератного препарата «Глиатилин» на мембраносвязанные и «растворимые» формы холинэстераз и моноаминоксидазы мозга и сыворотки крови крыс при тетрахлорметановой модельной системе печеночной энцефалопатии // Докл. Академии наук. — 2007. — Т. 412, № 3. — С. 412–416.

8. Сви́дeрcкий В.Л., Хованских А.Е., Розенга́рт Е.В. и др. Сравнительное исследование действия полипенольного препарата «Ропрен» из хвойных растений на ключевые ферменты холинергического и моноаминергического типов нервной передачи // Докл. Академии наук. — 2006. — Т. 408, № 3. — С. 414–417.

9. Султанов В. С., Роштин В. И., Лантева Е. Н. и др. Опыт применения нового лекарственного препарата «Ропрен» у больных при заболеваниях гепатобилиарной системы, а также алкогольной, наркотической и лекарственной интоксикации // Мат. конф. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». — СПб., 2008. — С. 166–168.
10. Хазанов А. И. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. Т. 3. Болезни печени и билиарной системы. — М.: Гос. ин-т усовершенств. врачей МО РФ, Гл. военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2002. — 363 с.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Болезни печени и билиарной системы / Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Мед, 1999. — 900 с.
12. Эрман Е. С., Осидак Л. В., Цыбалова Л. М. и др. Клиническая эффективность средств из хвои сосны и ели // Здоровье семьи — XXI век: Мат. X Межд. конф. 2006, Бангкок, Таиланд. — С. 354–356.
13. Alonso R., Uribe C., Astudillo J. et al. Relation of weight loss to changes in some cardiovascular risk factors in overweight healthy men // Atherosclerosis. — 1997. — № 34. — P. 318–319.
14. Bacon B. R., Farahvash M. J., Janney C. G. et al. Nonalcoholic steatogepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 1103.
15. Carrol K. K. Studies on the distribution and metabolism of dolichol and related compounds // Chemica Scripta. — 1987. — Vol. 27. — P. 73–77.
16. Chojnaki T., Dallner G. The biological role of dolichol // Biochem. J. — 1988. — Vol. 251. — P. 1–9.
17. Crick D., Carrol K. Absorbtion and distribution of [1-14C] dolichol into rats // Biochem. Cell Boil. — 1987. — Vol. 65. — P. 317–320.
18. Haffner, S. M. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study // Br. J. Nutr. — 2000. — № 83, Suppl. 1. — P. 67–70.
19. Jakobsson A., Swiezewska E., Chojnaki T. et al. Uptake and modification of dietary poliprenols and dolichols in rat liver // FEBS Lett. — 1989. — Vol. 255. — P. 32–36.
20. Keenan R., Fisher J., Kruzcek J. The tissue and subcellular distribution of [1-3H] dolichol in the rat // Arch. Biochem. Biophys. — 1977. — Vol. 179. — P. 634–642.
21. Keller R. Dolichol metabolism in rat // Trends Biochem. Sci. — 1987. — Vol. 12. — P. 443–445.
22. Klimov A. N., Konstantinov V. O., Lipovetsky B. M. et al. Essential phospholipids versus nicotinic acid in the treatment of patients with type IIb hyperlipoproteinemia and ischemic heart disease // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1995. — Vol. 9. — P. 779–784.
23. Lieber C. S., Robin S. L., Li J. et al. Phosphatidyletholine protects against fibrosis and cirrhosis in the ba-boon // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 152–159.
24. Morris G. N., Pullarkat R. K. A micromethod for the estimation of blood dolichol // Lipids. — 1987. — Vol. 22. — P. 58–60.
25. Powell E. E., Cooksley W. G. E., Hanson R. et al. The natural history of nonalcoholic steatogepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // Hepatology. — 1990. — Vol. 11. — P. 74.
26. Pullarkat R. K., Ragutu S., Pachchagiri S. Dolichols in metastatic cancer // Trans. Am. Soc. Neurochem. — 1984. — Vol. 15. — P. 171.
27. Rupar C., Carrol K. Occurrence of dolichol in human tissues // Lypids. — 1978. — Vol. 13. — P. 291–293.
28. Steinke D. T., Weston T. L., Morris A. D. et al. The epidemiology of liver disease in Tayside database: a population-based record linkage study // J. Biomed. Inform. — 2002. — Vol. 35. — P. 186–193.