

УДК: 616.36-008.6:616.244

Особенности дифференцированного применения гепатопротекторов при хронической патологии печени невирусного генеза

И.Л. Кляритская, И.А. Вильцанюк, И.А. Иськова, С.Н. Чернуха

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** хроническая патология печени, гепатопротекторы, флавоноиды расторопши

Печень вовлечена во многие патологические процессы, и ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты организма. Печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений, благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы. Наиболее часто повреждения печени реализуются через химические и иммунологические механизмы. Известно достаточно большое количество веществ - детергентов, разобщителей окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, канцерогенов, лекарств и др. Химическое повреждение печени могут вызывать природные вещества и ксенобиотики, включая лекарственные препараты. Известно, что печень является мишенью для проявления токсичности ряда лекарственных препаратов, поскольку именно в этом органе происходит метаболизм ксенобиотиков. Гепатоциты функционируют в условиях высоких концентраций реактивных и токсических форм лекарственных препаратов. Последние могут быть токсичными в нативной форме или таковыми становятся в процессе их метаболизма. В процессе обезвреживания ксенобиотиков описывают две фазы: 1) метаболизм, то есть введение полярных групп с помощью цитохрома P450-гидроксилазной системы; 2) конъюгация молекул с водорастворимыми лигандами. Оба процесса служат для элиминации чужеродных компонентов их внутренней среды организма. Процессы конъюгации катализируют чаще всего УДФ-глюкуронилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза. Глюкуронизация является основным видом конъюгации при детоксикации ве-

ществ. Сульфатация, как правило, обеспечивает снижение токсичности и ускорение клиренса ксенобиотиков. Глутатион-S-трансферазная реакция важна для нестабильных электрофильных молекул. Микросомальная глутатион-S-трансфераза тесно связана с цитохромом P450-системой, что служит для быстрой инактивации активных метаболитов, образуемых при метаболизме ксенобиотиков. Метаболизм лекарств локализован не только в гепатоцитах, но также в синусоидальных эндотелиальных клетках, способных к превращению ксенобиотиков. Ряд лекарств проявляет селективную токсичность по отношению к этим клеткам по сравнению с гепатоцитами. Эта селективность связана с более слабыми защитными механизмами синусоидальных эндотелиальных клеток к действию ксенобиотиков.

В настоящее время известны 5 основных механизмов, ведущих к гибели клеток: 1) повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета; 2) дисфункция митохондрий; 3) утрата внутриклеточного ионного гомеостаза; 4) активация ферментов деградации веществ; 5) окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки.

Повреждения плазматической мембраны

Ксенобиотики могут оказывать прямое и опосредованное действие на цитоскелет гепатоцитов. Это сопровождается нарушениями структуры с образованием разрывов в мембране и может непосредственно вести к гибели клетки. Плазматическая мембрана доступна для непосредственного повреждения экстрацеллюлярными детергентами или порообразующи-

ми белками (система комплемента, перфорин цитотоксических лимфоцитов, альфа-токсин бактерий). Этот процесс сопровождается выходом ферментов цитозоля (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа и др.) в кровь. Повреждения плазматической мембраны являются этапом некротического механизма гибели клеток. К сожалению, тонкие механизмы этого эффекта остаются неизвестными. Повреждения липидного бислоя мембран, сопряженные с изменениями ее вязкости, как правило, связаны с активацией перекисного окисления липидов и истощением запасов АТФ.

Нарушения функции митохондрий

Повреждения механизмов окислительного фосфорилирования в митохондриальной мембране ведут к уменьшению АТФ, и затем гибели клеток. Истощение резервов АТФ является причиной клеточной гибели при аноксии/гипоксии, окислительном стрессе и действии токсических ксенобиотиков. Стимуляция АТФ-потребляющих метаболических путей также ведет к истощению резерва АТФ. Резкое повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий для электролитов и низкомолекулярных молекул обычно сочетается с клеточным некрозом независимо от внутренней концентрации АТФ. Неспецифическое повреждение внутренней митохондриальной мембраны чаще всего вызывается активацией перекисного окисления липидов или действием фосфолипазы

Внутриклеточный гомеостаз

Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза - это наиболее ранний признак

цитотоксичности ксенобиотика. Повреждение клетки сопряжено с повышением концентрации ионов натрия и кальция и уменьшением ионов калия в цитозоле. Хорошо известно, что в норме существует 1000-кратный градиент между экстрацеллюлярным (1-2 ммоль/л) и внутриклеточным (0,1-1,0 мкмоль/л) содержанием ионов кальция. Повышение концентрации ионов кальция происходит из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуме и за счет повышения проницаемости плазматической мембраны гепатоцита. Поступившие ионы кальция способны активировать кальций-зависимые протеиназы, фосфолипазы и эндонуклеазы. Потеря ионов калия рассматривается как ранний признак повреждения клеток. Высокоактивные молекулы могут повреждать кальций-зависимую АТФ-азу путем ковалентного связывания или окисления SH-групп белка или за счет перекисного окисления окружающих фермент липидов. Повышенная концентрация ионов кальция в цитозоле вызывает повреждение цитоскелета и индуцирует образование разрывов мембраны. При высокой концентрации ионов кальция нарушаются митохондриальные функции и это ведет к гибели клеток.

Ферменты деградации веществ

Активация ферментов деградации веществ (протеиназы, нуклеазы, фосфолипазы и др.) ведет к повреждению мембран, высвобождению арахидоновой кислоты или фрагментации ДНК. Имеется тесная корреляционная зависимость между клеточной гибелью и интенсивностью нелизосомального протеолиза как функции pH. При истощении резервов АТФ происходит активация нелизосомальных протеиназ. В этих процессах возможно появление новых антигенов. Ускоренная деградация фосфолипидов обнаруживается при окислительных и аноксических повреждениях клетки. Большое значение в деградации фосфолипидов приписывают фосфолипазе А₂. Митохондриальная фосфолипазная активность играет ведущую роль в развитии некротических изменений в клетке по сравнению с фосфолипазами цитозоля и лизосом.

Свободные радикалы

Образование свободных радикалов и реактивных метаболитов является важным механизмом повреждения клеток. Можно обозначить следующие реактивные молекулы, играющие роль в развитии некротического повреждения гепатоцитов: супероксидный радикал, гипохлорит, хлорамины, синглетный кислород, пероксирадикалы, гидроксильный радикал.

В клинической практике прежних лет в качестве средств патогенетической терапии при патологии печени применя-

лись самые разные препараты, многие из которых оказались малоэффективными и вышли из употребления. Вместе с тем, широко известные данные о способности ткани печени к регенерации позволяют достаточно высоко оценивать перспективы и потенциальные возможности гепатопротекторов. Лекарственная терапия больных патологией печени должна всегда быть максимально продуманной. В каждом случае необходимо сопоставлять степень необходимости назначения препарата и потенциальную опасность его побочного действия. При лечении больных с заболеваниями печени полипрагматизация является крайне нежелательной, а назначаемые дозы, как правило, не должны превышать средних терапевтических курсовых.

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии такой патологии включает два основных направления. Первое представляет этиотропную терапию, направленную на подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. В клинической практике этиотропную терапию применяют только при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения. Второе направление соответствует патогенетической терапии, имеющей целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза. При этом нужно отметить, что именно универсальность основных звеньев патогенеза различных поражений печени и позволяет, при всем разнообразии этиологических факторов, использовать конкретную патогенетическую терапию, основу которой составляют лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки.

Для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы в зависимости от этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинических проявлений используются лекарственные препараты, которые условно можно разделить на следующие группы:

- ✓ средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены);
- ✓ средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты);
- ✓ желчегонные средства;
- ✓ противовирусные и антимикробные средства;
- ✓ иммуномодуляторы;
- ✓ противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные);
- ✓ ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих мета-

болизм ксенобиотиков;

- ✓ гепатопротекторы.
- ✓ антиоксиданты.

В целом, ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывает более 1000 наименований. Однако среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу оказывающих избирательное действие на печень - гепатопротекторов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Основные требования к идеальному гепатопротектору:

- ✓ достаточно полная абсорбция;
- ✓ наличие эффекта "первого прохождения" через печень;
- ✓ выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- ✓ возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- ✓ подавление фиброгенеза;
- ✓ стимуляция регенерации печени;
- ✓ естественный метаболизм при патологии печени;
- ✓ экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- ✓ отсутствие токсичности.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям, хотя в последние годы арсенал современных гепатозащитных средств и расширился как за счет появления синтетических препаратов, так и новых природных средств. В целом, в настоящее время, преобладающее использование имеют средства растительного происхождения (до 54%), в то время как на фосфолипидные препараты приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органопрепараты и препараты аминокислот - 30% от общего количества "истинных" гепатозащитных препаратов.

Современная классификация гепатопротекторов включает следующие группы препаратов:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: симепар, гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, гепабене, силибор.
2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений: хофитол, категрен (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив).
3. Органопрепараты животного происхождения: гепадиф, сирепар, гепатосан.
4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: эссенциале, энэрлив,

Алгоритм наиболее оптимального дифференцированного применения гепатопротекторов при хронической патологии печени невирусного генеза

Нозология	Синдромы		
	Холестатический	Цитолитический	Печеночно-клеточной недостаточности
Алкогольная болезнь печени	урсодезоксихолевая кислота + флавоноиды расторопши	флавоноиды расторопши	эссенциальные фосфолипиды + флавоноиды расторопши
Алкогольная болезнь печени с неврологической симптоматикой алкогольного генеза	урсодезоксихолевая кислота + адеметионин или кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат	адеметионин или кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат + флавоноиды расторопши	адеметионин или кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат + эссенциальные фосфолипиды или флавоноиды расторопши
Печеночная энцефалопатия	урсодезоксихолевая кислота + адеметионин	Адеметионин + кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат	Адеметионин + кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат
Неалкогольный стеатогепатит	урсодезоксихолевая кислота	флавоноиды расторопши	эссенциальные фосфолипиды или флавоноиды расторопши
Неалкогольный стеатогепатит с неврологической симптоматикой (диабетическая полинейропатия)	урсодезоксихолевая кислота + кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат	кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат + флавоноиды расторопши	кислота липоевая или L-орнитин-L-аспартат + эссенциальные фосфолипиды или флавоноиды расторопши
Токсические поражения печени	урсодезоксихолевая кислота + растительные флавоноиды или органопрепараты животного происхождения	растительные флавоноиды или органопрепараты животного происхождения	растительные флавоноиды или органопрепараты животного происхождения

ливенциале.

5. Препараты разных групп: адеметионин (гептрал), урсодезоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан), кислота липоевая (берлитион, эспа-липон), L-орнитин-L-аспартат (гепа-мерц).

Наиболее оптимальный подход к применению гепатопротекторов в зависимости от особенностей хронического поражения печени и клинико-лабораторных синдромов представлен в Табл. 1.

Среди гепатопротекторов, содержащих естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши, отдельного внимания заслуживает препарат «Симепар» фирмы «Merphar». Препарат содержит в своем составе экстракт флавоноидов расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин. Кроме силимарина в препарат «Симепар» входит комплекс витаминов группы В, которые, как известно, обладают рядом положительных эффектов не только на клетки печени, но и на весь организм в целом, улучшая функционирование нервной системы, процессы декарбоксилирования и переаминирования аминокислот, образования АТФ в митохондриях, нормализуют окислительно-восстановительные процессы, регулируют синтез гормонов и биологически активных веществ, а также усиливают процессы регенерации.

Однако, основное действие препарата зависит прежде всего от силимарина, который представляет собой смесь 3-х основных изомерных соединений - силибинина, силикристина и силидианина. Силибинин является основным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому эффекту. Основными эффектами силимарина (силибинина) являются: мембранпротективный, антиоксидантный и метаболический. Силибинин стабилизирует мембраны клеток печени. При этом повышается сопротивляемость мембраны и снижается потеря составных веществ клетки. Кроме того, силибинин способствует замедленному распаду цАМФ, и следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклет-

точного кальция в гепатоцитах и снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз. Для стабилизации мембраны также имеют значение антиоксидантные и метаболические свойства силибинина. Он способен связывать радикалы благодаря фенольной структуре и прерывать процессы ПОЛ. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида, так и повышенное поглощение кислорода. Силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым, повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию.

Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин стимулирует РНК-полимеразу I в клеточном ядре и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, а, следовательно, и белка в клетках печени. Силибинин не влияет на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках, что исключает возможность опухолепролиферирующего действия. При циррозе печени происходит замедление фиброобразования органа под влиянием препарата. Производные силимарина целесообразно применять у больных при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками, с клиническими и биохимическими признаками активности.

Полученный нами клинический опыт использования гепатопротектора «Симепара» при хронической патологии печени неалкогольной и алкогольной этиологии выявил достаточно высокую терапевтическую эффективность этого препарата.

Нами были обследованы 48 пациентов в возрасте от 19 до 62 лет с верифицированными в условиях стационара диагнозами алкогольной болезни печени (56,3%) и неалкогольными стеатогепатитами (43,7%) без сопутствующей билиарной патологии, не принимавшие гепатопротекторной терапии 6 месяцев и более. Препарат назначали по 1 капсуле 3 раза в

день, контроль биохимических показателей проводили через 2 недели от начала лечения. Наиболее важным показателем в оценке эффективности назначенной терапии была динамика биохимических маркеров синдрома цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности, которые служили критериями включения в исследование.

До начала лечения уровень АлТ в среднем составил $2,36 \pm 0,41$ ммоль/л, АсТ- $1,25 \pm 0,23$ ммоль/л, уровень билирубина составил $28,4 \pm 3,62$ мкмоль/л. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика исследуемых показателей. Так, уровень АлТ снизился до $1,76 \pm 0,34$ ммоль/л, АсТ до $0,54 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$), билирубин в среднем снизился до $17,8 \pm 2,13$ мкмоль/л. Причем, у 37,5% пациентов (17 чел.) на фоне лечения все показатели находились в пределах нормы.

Кроме того, отмечалось также улучшение субъективных данных, и, прежде всего, уменьшение проявлений астено-вегетативного синдрома. Побочных действий препарата за период лечения не наблюдалось.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о существенном гепатопротекторном эффекте препарата «Симепар» при лечении алкогольной болезни печени и неалкогольных стеатогепатитов.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / В.Т. Пивоваров, Т.А. Лапина и др.; Под общей редакцией В.Т. Пивоварова. — М.: Литтерра, 2003. — 1046с.
2. Свиницкий А.С. Растительные гепатопротекторы в комплексном лечении больных хроническими гепатитами // Новости медицины и фармации. — 2006. - № 11-12. - С. 13-14.
3. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісн. фармакол. та фармацевт. — 2001. — № 3-4. — С. 18-25
4. Чекман І.С. Клінічна фармакологія гепатопротекторів // Лікарська справа. — 2001. — № 1. — С. 15-19.
5. Шерлок П., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практик. руководство: Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апрошовой, Н.А. Мухомова. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864с.

Особливості диференційованого застосування гепатопротекторів при
хронічній патології печінки невірусного генезу

I.L. Кляритська, I.O. Вільцанюк, I.O. Іськова, С.М. Чернуха

В статті висвітлені сучасні погляди на класифікацію, фармакологічну дію та особливості диференційованого застосування гепатопротекторів при хронічній патології печінки невірусного генезу.

Features of the differentiated application of hepatoprotective medicines at
chronic pathology of liver unviral genesis

I.L. Klyaritska, I.O. Viltanyuk, I.O. Iskova, S.M. Chernucha

In the articles lighted up modern looks to classification, pharmacological action and features of the differentiated application of hepatoprotective medicines chronic pathology of liver unviral genesis.