

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.36-003.826-092-07

Н. А.Мацегора

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

(обзор литературы)

Одесский государственный медицинский университет

ПЕЧЕНЬ – главная преграда для токсических веществ в организме и «лаборатория» синтеза и преобразования жизненно важных веществ (белков, углеводов, липидов, витаминов, ферментов, гормонов), а также депо для крови и ряда метаболитов [1].

Тем трагичнее выглядит поражение печени, т. к. оно неизбежно сказывается на состоянии не только органов пищеварения, но и сердечно-сосудистой, центральной нервной, эндокринной, моче-выделительной систем, во многом определяя способность организма человека к адаптации в борьбе с заболеваниями.

Обследование 173 больных гастроэнтерологического профиля на заводе «Кислородмаш», проводимом в течение 3-х лет, позволило установить следующее.

- Хронический гепатит выявлен у 46 (26,6%) пациентов;
- Желчнокаменная болезнь – у 17 (9,8%);
- Бескаменный холецистит, дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, протекавшие чаще по типу «холепатии» - у 67 (38,7%) больных.

Таким образом, число больных с гепатобилиарной патологией составило 54,3 %.

Остальные работающие страдали заболеваниями гастродуоденальной системы, поджелудочной железы, кишечными дисфункциями.

Данные литературы по эпидемиологии хронических заболеваний гепатобилиарной системы к ведущим из них относят следующие [1-6].

1. Инфекционные:

- вирусные;
- паразитарные.

2. Токсические:

- алкогольные;
- медикаментозные (кортикостероиды, эстрогены, амиодарон и др.);
- воздействие ядов и химикатов.

3. Аутоиммунные.

4. Холестатические.

5. Радиационные.

6. Возникающие в результате нарушения обмена веществ.

Гепатит любой этиологии (вирусной, токсической) всегда сопровождается нарушением структуры и функций печени, поскольку гепатоциты являются мишенью для любых гепатотропных агентов. Для вирусных гепатитов характерны воспалительно-некротические изменения, а для токсических — жировая дистрофия печеночной ткани.

Кроме того, есть и обратная связь: причины, приводящие к развитию стеатоза, нередко могут вызывать воспаление и некроз печеночной ткани, чаще всего эти явления сочетаются с мелкокапельным ожирением [3,5,7,8].

Отягощающими факторами риска большинство авторов считают частое употребление алкоголя и метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет 2 типа).

Так, по данным исследования S. Bellentano и С. Tiribelli (2000), была выявлена жировая инфильтрация печени (более 6000 наблюдений):

- среди лиц контрольной группы (практически здоровых и умеренно пьющих) — в 16%;
- среди злоупотребляющих алкоголем — в 46%;
- среди страдающих ожирением — в 76%;
- среди злоупотребляющих алкоголем и с ожирением — в 94% случаев.

Основными клинико-биохимическими синдромами поражения печени являются:

- мезенхимально-воспалительный;
- цитолитический (мембрано-деструктивный);
- холестатический;
- гепато-целлюлярной недостаточности (с дефицитом белково-синтетической функции).

При любой этиологии повышение продукции реактивных форм кислорода (РФК) приводит к повреждению дыхательной цепи митохондрий [1].

РФК вызывают окисление липидов. При этом высвобождаются продукты ПОЛ (диеновые коньюгаты, МДА), повреждающие гепатоциты и другие клетки печени. В дальнейшем в гепатоцитах РФК и продукты ПОЛ повреждают респираторную цепь и митохондриальный геном. Нарушение функций митохондрий может вести к апоптозу или некрозу путём влияния на энергетический статус клетки. РФК и продукты ПОЛ также способны активизировать звёздчатые клетки. Следствием такой активации может быть фиброз [1,9 - 12].

РФК и пероксидация липидов повышают генерацию цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), трансформирующего ростового фактора β , лигандов Fas, играющих важную роль в патогенезе НАСГ, а также к ингибированию цитохрома P-450. Кроме того, неспецифические ингибиторы iNOS значительно усиливают повреждение печени.

Окислительным повреждением и изменениями в последовательностях нуклеотидов мтДНК (мелкоточечной мутации ДНК) можно объяснить, почему у ряда пациентов наблюдается стеатоз.

Процесс поражения печени при нарушении обмена липидов характеризуется стадийностью: первоначально накопление жира в гепатоцитах не вызывает нарушений их функций. Дальнейшие морфофункциональные изменения приводят к хроническому гепатиту (стеатогепатиту), фиброзу и циррозу печени.

Жировая дистрофия приводит к повреждению митохондрий и лизосом гепатоцитов, нарушению преобразования свободных жирных кислот, впоследствии к холестазу и увеличению синтеза липидов.

90% холестерина синтезируется именно гепатоцитами. Таким образом, в основе развития дислипидемии, которая оказывает негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, лежит нарушение функционального состояния печени.

Гипертриглицеридемия является независимым и существенным фактором риска ИБС (активирует свертывающую систему крови), а дислипидемия является главным фактором риска развития атеросклероза и его осложнений.

Главная цель при лечении патологии печени – не только этиотропное воздействие, но и необходимость разорвать порочный круг, восстановить нормальную работу гепатоцитов, сохранить их морфологию [13 - 18].

Общими подходами к лечению ХБП являются:

- устранение повреждающих факторов;
- соблюдение диеты;
- ликвидация воспалительного процесса;

- назначение мембраностабилизаторов и препаратов, участвующих в специфических биохимических процессах гепатоцитов.

Гепатопротекторы - препараты, защищающие печень от повреждающего воздействия экзогенных или эндогенных факторов и/или ускоряющие ее нормальную регенерацию.

Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R.Preisig:

- 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.

Классификация гепатопротекторов:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши:

гепабене (силимарин, фумарин), легалон, карсил, дарсил, гептрал, гепатофальк-планта (силимарин, экстракт тумерика, чистотел большой), силибор, сибектан, сирин.

2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений:

хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив).

3. Органопрепараты животного происхождения:

сирепар, гепатосан.

4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды:

эссенциале, фосфоглив, эссливер, эплир.

5. Препараты разных групп:

бемитил, адеметионин (гептрал), кислота липоевая (тиоктацид), гепа-мерц (орнитин), урсодеооксиголевая кислота (урсофальк), нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат).

Почему особо выделяют гепатопротекторы растительного происхождения?

Дело в том, что они отличаются комплексным составом и, соответственно, комплексным воздействием на организм.

Активным ингредиентом многих растительных гепатопротекторов является смесь биофлавоноидов, называемая силимарин, основным компонентом которого является силибинин.

Он входит в состав естественных или полусинтетических флавоноидов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) или чертополоха. В 1969 г. из этих плодов (*Fructus Cardui mariae*) выделена группа флавоноидных соединений, оказывающих гепатотропное действие. Эта группа соединений была обозначена как силимарин (*Silimarín*). В дальнейшем из силимарина было выделено три отдельных изомерных соединения: силибинин, силидианин и силикрестин. Все три соединения имеют фенилхромановую структуру и обладают в той или иной степени гепатопротекторной активностью. Силибинин превалирует по количественному содержанию и обладает наиболее высокой биологической активностью.

Клинические эффекты силимаринсодержащих гепатопротекторов:

- Мембраностабилизирующее действие
- Иммуномодулирующее действие
- Антиоксидантное действие:

Флавоноиды расторопши проявляют в 10 раз более высокую антиоксидантную активность, чем токоферол.

Повышает уровень глутатиона на 50 %.

- При отравлении грибами
- Стимуляция синтеза белков (метаболическое действие)
- Противовоспалительное действие
- способствует значительному снижению выраженности цитолиза и холестаза

Отнюдь не случайно рабочим вредных химических производств рекомендуется профилактический прием силимарина 1 раз в день.

- Антифибротическое действие.

Кроме того, препараты расторопши дополнительно проявляют такие свойства:

- выводят из организма ионы тяжелых металлов;
- радиопротекторные свойства;
- десенсбилизирующие;
- после длительного лечения антибиотиками.

Метионин (Methioninum). D,L-α-Амино-γ-метилтиомаляновая кислота. Метионин относится к числу незаменимых аминокислот, необходимых для поддержания роста и азотистого равновесия организма.

- Способностью метионина отдавать метильную группу, обусловлен его липотропный эффект (удаление из печени избытка жира). Отдавая подвижную метильную группу, метионин способствует синтезу холина с недостаточным образованием которого, связаны нарушения синтеза фосфолипидов из жиров и отложение в печени нейтрального жира.

Липотропным свойством обладает также белок казеин (и содержащий его творог), который содержит значительное количество метионина.

- Метионин участвует в синтезе адреналина, креатина и других биологически важных соединений; активизирует действие гормонов, витаминов (B12, аскорбиновой и фолиевой кислот), ферментов. Путем метилирования и транссульфирования.

- Метионин обезвреживает токсичные продукты.

- Усиливает производство лецитина в печени, способствует профилактике атеросклероза, помогая переработке жиров, предотвращая их отложение в печени и в стенках артерий. Метионин применяют при синдроме Жильбера, нарушениях функции печени. Метионин в организме переходит в цистеин, который является предшественником глутатиона. Это очень важно при отравлениях, когда требуется большое количество глутатиона для обезвреживания токсинов и защиты печени. Метионин обеспечивает защиту глутатиона, предотвращая его распад при перегрузке организма токсинами.

- Защищает от воздействия радиации, полезен при остеопорозе и химической аллергии.

- Метионин применяют в комплексной терапии ревматоидного артрита и токсикоза беременности. Регулирует образование аммиака и очищает от него мочу, что снижает нагрузку на мочевой пузырь. Недостаток метионина может нарушить способность организма вырабатывать мочу и вызвать водянку (отек в результате задержки жидкости в тканях) и понизить сопротивляемость инфекциям.

- Показано, что в сочетании с холином и фолиевой кислотой он может использоваться как защитное средство против некоторых видов опухолей.

- Метионин оказывает выраженное антиоксидантное действие, так как является хорошим источником серы, инактивирующей свободные радикалы.

- Сульфгидрильная группа метионина защищает клетки от таких загрязняющих воздух веществ, как дым и выхлопные газы автомобилей, а также разносит по всему организму микроэлементы селен и цинк.

При вирусном гепатите применять метионин не рекомендуется. Метионин назначают для лечения дистрофии, возникающей в результате белковой недостаточности у детей и взрослых после дизентерии и других хронических инфекционных заболеваний. Введение метионина при атеросклерозе вызывает снижение содержания и крови холестерина и повышение уровня фосфолипидов. Коэффициент фосфолипиды/холестерин повышается.

Инозит (витамин В8), другое название инозитол, миоинозитол. Инозит, это витаминоподобное вещество, а точнее, 6-атомный спирт в последнее время стали называть еще "витамином роста". Он участвует в регуляции жирового обмена, нормализует уровень холестерина в крови, влияет на обмен белков. Это вещество помогает выводить жир из печени, участвует он и в химических реакциях внутри клеток. Установлено, что инозит улучшает передачу нервных сигналов, для этой цели его используют при лечении диабета и заболеваний с пониженной нервной чувствительностью. Действие: мембранопротекторное, липотропное, антиатеросклеротическое; восстанавливающее структуру нервной ткани, антидепрессантное, анксиолитическое, нормализующее сон; дерматотропное и др.

Лимонник китайский (*Schizandra chinensis*). Лимонник оказывает стимулирующее и тонизирующее действие на центральную нервную систему, усиливает положительные рефлексы, стимулирует рефлекторную возбудимость, повышает светочувствительность глаз, тонизирует деятельность сердечно-сосудистой системы, при гипотонии повышает кровяное давление, возбуждает дыхание, способствует более быстрому восстановлению сил при физическом и умственном утомлении, сохранению работоспособности, усиливает остроту ночного зрения. Установлено также, что лимонник возбуждает моторную и секреторную функции пищеварительного аппарата

Таурин. Небелковая серосодержащая/3-аминокислота - аминоктансульфоновая кислота, обладающая инотропным действием в отношении сердечной мышцы и участвующая в регуляции метаболизма кардиомиоцитов. Таурин принимает непосредственное участие прежде всего в метаболических процессах углеводородного и белкового обмена, обладает мембраностабилизирующим действием за счет ингибирования перекисного окисления липидов (ПОЛ). Кардиопротекторное действие таурина было установлено в опытах по изучению его влияния на функциональное состояние сердечнососудистой системы, при ишемических и реперфузионных повреждениях миокарда. При этом было определено значительное антиаритмическое и гипотензивное действие таурина, его важная роль в обмене ионов Na, K и Ca в кардиомиоцитах при перегрузках сердечной мышцы, вызванных активацией симпатико-адреналовой системы.

Особенности химических свойств молекулы таурина обуславливают его уникальное действие как универсального модулятора уровня цитоплазматического Ca и внутриклеточного "агониста кальция". Экспериментально доказано, что кардиопротекторные свойства таурина обусловлены его влиянием на вторичные мессенджеры и на процессы гемической гипоксии, то есть он обладает непосредственной антиоксидантной активностью. Таурин также участвует в обмене желчных кислот и холестерина с образованием холилтаурина, чем, по-видимому, объясняются его липидемические свойства. Таурин способствует улучшению энергетических процессов, играет большую роль в обмене жиров

Суточная дозировка (1,5-2,5 мг/сутки)

Холина битартрат

Холин – витаминоподобное вещество, является:

- 1/ необходимым компонентом клеточных мембран;
- 2/ входит в состав парных желчных кислот (таурохолсвой, тауродсзоксихолсвой);
- 3/ способствует эмульгированию жиров в кишечнике;
- 4/ кроме того, он входит в состав нейротрансмиттера ацетилхолина.
- 5/ необходим для синтеза необходимых химических соединений в мозгу, удаления из печени отложений жира, правильной работы нервной системы.
- 6/ Холин обеспечивает антианемическое, мембранопротекторное, антиатеросклеротическое, предотвращающее образование желчных камней действие, восстанавливает структуру нервной ткани, улучшает метаболизм в нервных клетках, нормализует сон.

Сегодня много рекламы так называемого лецитина.

Смысл употребления лецитина, как раз в том, чтобы повысить в организме содержание холина. В 1847 году французским ученым М. Гоблей был открыт лецитин (фосфолипид). Сегодня мы знаем, что ни одна клетка человека не может жить без лецитина, и сама жизнь без него невозможна.

Лецитин, также называемый фосфатидилхолином, содержит приблизительно 13% холина по массе. Он является членом семейства фосфолипидов.

Артишок посевной (*Synapsa scolymus*). Практическим отсутствием побочных эффектов определяется возможность использовать артишок без возрастных ограничений, во время беременности.

Артишок обладает выраженными дезинтоксикационными свойствами, нормализует липидный, белковый, азотистый и углеводный обмен, оказывает лечебное действие на печень и почки. Выраженный гепатопротектор: увеличивает отток желчи, улучшает антиоксидационную функцию печени, воздействует на энзимную систему печени, восстанавливает клетки печени. Влияет на выделительную функцию почек.

Артишок нормализует клубочковую фильтрацию, обладает мягким калийсберегающим диуретическим эффектом, усиливает выведение конечных продуктов азотистого обмена и продуктов печеночной детоксикации.

Фармакологические свойства:

- Гепатопротекторные (за счет антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия).
- Желчегонные.
- Гипохолестеринемические (снижает уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, коэффициент атерогенности плазмы).
- Антиоксидационные (способствует выведению из организма аммиака, алкалоидов, солей тяжелых металлов).
- Диуретические.

Таким образом, в обзоре литературы представлена характеристика гепатопротекторных препаратов и ведущих механизмов их саногенетического действия при различной патологии гепатобилиарной системы, что позволяет осуществить дифференцированный подход при выборе лечения с учётом этиопатогенетических и клинических особенностей заболевания.

Ключевые слова: патология гепатобилиарной системы, гепатопротекторы.

Литература

1. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 544 с.
2. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Якимчук Г.Н. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты // Терапевтический архив. – 1995. – №2. – С. 3–6.

3. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Неалкогольный стеатогепатит: современные аспекты диагностики, клиники, лечения // Гастроэнтерология: Міжвід. сб. – Дніпропетровськ, 2004. – Вип. 35. – С. 409–424.
4. Хронічний гепатит: роль метаболічних киснезалежних реакцій в його патогенезі / О. О. Абрагамович, М. Ф. Тимочко, О. І. Грабовська та ін. // Український медичний часопис. – 2002. – № 6(32). – X1/X11. – С. 110–112.
5. Ягмур С.С. Жировий гепатоз (Огляд літератури) // Гастроэнтерология: Міжвід. сб. – Дніпропетровськ, 2004. – Вип. 35. – С. 178–186.
6. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени // Фармакология и токсикология. – 1988. – Т. 51. – № 1. – С. 15-17.
7. Хронічний вірусний гепатит: нові тенденції та підходи до терапії / Є. М. Нейко, І. М. Шевчук, Б. І. Васильчик та ін. // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 11 (139). – С. 3.
8. Бабак О.Я. Досягнення і перспективи розвитку сучасної гастроэнтерології // Сучасна гастроэнтерология і гепатология. – 2000. – № 1. – С. 11–15.
9. Буеверов А. О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – №4. – С. 21–25.
10. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
11. Булатов В.П., Мороз Т.В. Мембраноструктурные процессы при поражении билиарной системы у детей // Педиатрия. – 1991. – № 9. – С. 37–40.
12. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (Жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 30–31.
13. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Новые гепатопротекторы природного происхождения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – № 1. – С. 8-11.
14. Вахрушев Я.М., Иванов Л.А. Заболевания желудочно-кишечного тракта и состояние нейро-гормональных регуляторных систем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – Т. 5, № 3. – С. 47.
15. Григорьев П.Я. Корреляционные связи моторно-эвакуаторных расстройств желчевыводящих путей // Гастробюллетень. – 2001. – №2–3. – С. 45.
16. Григорьев П.Я., Яковенко С.П. Внутрпеченочный холестаз: диагностика и лечение // Южно-Рос. мед. журн. – 2000. – № 1–2. – С. 72–77.
17. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. – М., 2001. – С. 128–137.
18. Успенский Ю.П., Мехтиев С.Н. Клиническое значение нарушений реологии желчи и холестаза у больных гепатобилиарной патологией; общий подход к фармакотерапии // Сучасна гастроэнтерология. – 2004. – № 6 (20). – С. 71 – 78.

Summary. Matsegora N.A. Hepatoprotectors in Complex Therapy of Pathology of Hepatobiliar System (review of literature)

In work presented the basic pathogenetic mechanisms of chronic hepatitis development are described