

# Применение гепатопротекторов в клинической практике

**Поражения печени являются широко распространенной патологией и занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности населения. Печень вовлечена во многие патологические процессы, и ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты.**

Печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы. Причинами и факторами, способствующими развитию заболеваний печени, могут быть вирусы, токсические вещества, гормональные и метаболические нарушения, неправильное питание, хронические болезни пищеварительной системы и др. Важная роль в этиологической структуре поражений печени принадлежит лекарственным средствам и алкоголю.

## Виды повреждения печени

Выделяют следующие клинико-морфологические виды повреждений печени:

- Митохондриальные поражения, которые заключаются в развитии фиброза, иногда сопровождаются пролиферацией желчных протоков; могут быть вызваны лекарственным поражением, парентеральным питанием.
- Белковая дистрофия гепатоцитов — нарушение синтеза белка; развивается вследствие значительного токсического воздействия среды: пищи с токсическими составляющими, алкоголя, лекарств, вирусных, микробных воздействий.
- Фиброз развивается при большинстве лекарственных повреждений печени; фиброзная ткань нарушает кровоток в синусоидах, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и нарушение функции гепатоцитов.
- Холестаз развивается под влиянием многих токсических, токсико-аллергических, токсико-иммунных воздействий (вирусных, алкогольных, лекарственных, пищевых, растительных).
- Веноокклюзивная болезнь возникает вследствие токсического действия некоторых растений.

• Гипервитаминозы также вызывают повреждение печени, например гипервитаминоз А; морфологически это выражается в гиперплазии клеток с последующим развитием фиброза и портальной гипертензии; в качестве провоцирующих факторов часто выступают лекарства.

• Непрямое повреждающее действие любых токсических факторов на гепатоцит, опосредованное через отек, воспалительную инфильтрацию, гипоксию, аллергию, идиосинкразию.

• Индукция и конкурентное ингибирование ферментов, запускающих любой из вышеперечисленных механизмов.

## Алкогольное поражение печени

В России, по официальным данным, насчитывается более 10 млн больных алкоголизмом. Основными клиническими формами алкогольного поражения печени являются стеатоз, острый алкогольный гепатит (латентная, желтушная, холестатическая и фульминантная формы),

хронический алкогольный гепатит и цирроз печени.

Механизмы алкогольного повреждения печени включают следующие:

- Повреждение мембран печеночных клеток со снижением содержания в них фосфатидилхолина, нарушение ультраструктуры митохондрий, уменьшение продукции энергии и обеспечения клетки кислородом.
- Метаболические нарушения окислительно-восстановительных процессов — оксидативный стресс.
- Воспаление, активация процессов фиброгенеза, усиление коллагеногенеза, стимуляция канцерогенеза.
- Нарушение иммунных реакций.

Этанол под влиянием фермента алкогольдегидрогеназы превращается в ацетальдегид. Ацетальдегид подвергается дальнейшему метаболизму при участии альдегиддегидрогеназы. От наследственно обусловленной активности этих ферментов зависит индивидуальная переносимость этанола и риск развития алкогольной болезни печени. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, большое значение имеет и другой путь метаболизма этанола, осуществляющийся через систему микросомального этанолового окисления, расположенную в эндоплазматическом ретикулуме и являющуюся компонентом изофермента CYP2E1 цитохрома P450. Длительное употребление алкоголя стимулирует продукцию CYP2E1, что приводит к более быстрой элиминации этилового спирта, образованию большего количества токсических метаболитов, развитию оксидативного стресса и повреждению печени. Активность CYP2E1 также увеличивается при дефиците белка в диете, ожирении и плохом контролируемом сахарном диабете. Все эти состояния способствуют развитию алкогольного и токсических поражений печени.

## Лекарственные поражения печени

CYP2E1 имеет значение не только в патогенезе алкогольных поражений печени, но и неалкогольного стеатогепатита. Он принимает участие в биотрансформации ряда лекарственных средств; индукторами CYP2E1 является целый ряд лекарственных препаратов, в том числе парацетамол, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, изониазид, имидазолы и пиридин. В частности, показано, что индукция CYP2E1, вызываемая метаболитом изониазида гидразином, играет важную роль в механизме развития его гепатотоксичности. Риск гепатотоксичности может увеличиваться при одновременном применении нескольких лекарственных средств, индуцирующих CYP2E1, и/или при их сочетании с алкоголем.

Лекарственные поражения печени связаны с высоким риском неблагоприятных исходов. Спектр препаратов, вызывающих поражение печени, неуклонно расширяется. Гепатотоксичным

действием обладает также целый ряд химических соединений, широко применяемых в быту, производстве и сельском хозяйстве. Особую опасность представляют хлорированные углеводороды, хлорированные нафталины, бензол и его производные, соединения железа, меди, мышьяка. Жировое перерождение печени могут вызывать инсектициды (даже в случае поступления в организм через дыхательные пути). Наиболее распространенным типом лекарственных поражений печени является стеатогепатит. Часто данный тип повреждения печени вызывает амиодарон, а также синтетические эстрогены, антагонисты кальция, гидроксихлорохин. Для лекарственного стеатогепатита характерно разнообразие клинических проявлений: от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до развития фульминантной недостаточности печени. Возможно присоединение стойкого холестатического синдрома. Выраженность некроза в большинстве случаев коррелирует с дозой принятого вещества. Особенностью клинического течения лекарственных поражений печени, сопровождающихся некрозом гепатоцитов, является частое поражение других органов и систем (в частности, почек вплоть до развития острой почечной недостаточности).

Митохондриальные цитопатии наблюдаются при применении антибиотиков тетрациклинового ряда, антиретровирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов, вальпроата натрия. В патогенезе данного поражения основное значение принадлежит блокаде ферментов дыхательной цепи в митохондриях. Клинические митохондриальные цитопатии часто проявляются гипераммониемией, лактацидозом, гипогликемией, диспепсическим синдромом и полинейропатиями.

Фиброз могут вызывать цитостатические препараты, особенно метотрексат, ретиноиды (включая витамин А) и соединения мышьяка. Клиническим проявлением фиброза является нецирротическая портальная гипертензия.

Сосудистые поражения печени могут быть представлены несколькими морфологическими вариантами: расширением синусоидов, пелиозом и веноокклюзионной болезнью. Острый гепатит лекарственного происхождения описан при использовании противотуберкулезных (изониазид, стрептомицин, амикацин, рифампицин), антигипертензивных (метилдопа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, гидралазин, эналаприл, верапамил), противогрибковых (кетоназол, флуконазол) и антиандрогенных (флутамид) препаратов, а также такрина, пемолина, клозепамы и никотиновой кислоты. Преджелтушный период характеризуется неспецифическими симптомами (анорексия, диспепсия, адинамия). В период желтухи наблюдается ахолия, потемнение мочи, гепатомегалия, коррелирующая с повышением уровня печеночных трансаминаз. Отмена препарата приводит, как правило, к достаточно быстрому регрессу клинической симптоматики, однако описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности.

Хронический гепатит способны вызывать такие препараты, как изониазид, ацетилсалициловая кислота, й метилдопа, фибраты (клофибрат), миноциклин,

тразодон и нитрофураны. Этот тип поражения напоминает аутоиммунный гепатит. Отмена лекарственного вещества, явившегося причиной гепатита, обычно приводит к значительному улучшению состояния больного.

Стужение желчи (сладж-синдром) характеризуется нарушением пассажа желчи, в основном по внепеченочным протокам, нарушением транспорта желчных кислот в печени, с другой — экскрецией липидов с желчью. При этом в желчи отмечается повышенное содержание кальциевых солей лекарственных препаратов. Наиболее часто сладж-синдром развивается при применении цефалоспоринов, в первую очередь цефтриаксона и цефтазидима. В большинстве случаев данный синдром протекает бессимптомно, но у некоторых больных возможно развитие приступа желчной колики.

Склерозирующий холангит проявляется стойким и упорным холестазом. Он развивается преимущественно при введении химиотерапевтических средств непосредственно в печеночную артерию (5-фторурацил, цисплатин, тиабендазол) и при введении этилового спирта в эхинококковые кисты.

## Лечение

Для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы в зависимости от этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинических проявлений используются лекарственные препараты, которые 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.
- Противовирусные и антимикробные средства.
- Иммуномодуляторы.
- Гепатопротекторы.
- Желчегонные средства.
- Противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные).
- Ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков.
- Антиоксиданты.

Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени.

Наиболее многочисленной является группа растительного происхождения, которые составляют более половины всех имеющихся на фармацевтическом рынке гепатопротекторов. Большая популярность растительных гепатопротекторов обусловлена их широким спектром действия, ценовой доступностью и хорошей переносимостью.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.

Русский медицинский журнал, 2008,  
том 10, № 1.