

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, А.И. Чернобай, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Хронические диффузные заболевания печени сочетанной этиологии: подходы к лечению с позиций доказательной медицины

Хронические заболевания печени представляют серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническими диффузными заболеваниями печени страдают до 30% населения планеты.

В последние 10 лет в Украине отмечается существенный рост патологии печени: распространенность хронического гепатита увеличилась в 2,2 раза, цирроза печени (ЦП) — на 60%. В этиологической структуре заболеваний печени, помимо метаболических, аутоиммунных, лекарственно-индуцированных, токсических, генетических факторов, все большее значение приобретают пристрастия и зависимости современного человека: злоупотребление алкоголем, психостимуляторами, нарушения пищевого поведения (переедание) на фоне манифестно распространяющейся инфекции гепатотропными вирусами и роста «вирусного алфавита».

По данным ВОЗ, более 1 млрд жителей планеты инфицированы вирусом гепатита С (НСV), около 2 млрд человек (т. е. треть мировой популяции) имеют серологические маркеры вируса гепатита В (НВV), из них у 400 млн определяются признаки хронической инфекции. В Украине по состоянию на 2006 г. зарегистрированы примерно 1 млн инфицированных НВV и более 4 млн носителей НСV, при этом четкие статистические данные отсутствуют до настоящего времени. По данным эпидемиологов, частота вирусного гепатита С в Украине как минимум в 5 раз превышает таковую ВИЧ-инфекции.

Алкогольно-вирусные поражения являются основным этиологическим фактором хронических заболеваний печени на современном этапе. Вирусные и алкогольные гепатиты, а также их сочетание составляют около 80% всех причин развития хронических заболеваний печени.

НСV-инфекция и алкогольная болезнь печени

Частота обнаружения НСV-инфекции среди людей, злоупотребляющих алкоголем и имеющих алкогольную болезнь печени (АБП), составляет 30–44%. В то же время 70% больных хроническим гепатитом С (ХГС) регулярно употребляют алкоголь, нередко в значительных количествах (более 60–80 г этанола в сутки). У людей, злоупотребляющих алкоголем, антитела к НСV (НСV-Ab) выявляются в 7 раз чаще, чем в общей популяции. У 65–94% лиц, систематически употребляющих алкоголь, в сыворотке крови обнаруживают РНК НСV. Алкоголь в дозах 40–80 г/сут ухудшает течение и прогноз ХГС. НВV обнаруживается у 52% злоупотребляющих алкоголем. У больных НСV-инфекцией, злоупотребляющих алкоголем, риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 8,3 раза выше, чем в отсутствие маркеров НСV.

Алкоголь является независимым фактором риска развития ГЦК у пациентов с НСV-инфекцией моложе 50 лет. Как правило, у больных ГЦК, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных НСV, выявляются низкодифференцированные формы опухоли и отмечается меньшая выживаемость по сравнению с больными ГЦК, не употребляющими алкоголь.

Алкоголь и НВV оказывают потенцирующее влияние на развитие ЦП и ГЦК. Изолированная вирусная инфекция как единственная причина хронического вирусного гепатита, подтвержденная наличием серологических маркеров вирусов В и С, встречается только в 30–35% случаев.

В последние годы обращает на себя внимание высокая частота выявления маркеров гепатита В, С и/или D, а также микст-инфекций у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Частота сочетанных маркеров вирусных гепатитов

составляет более 26%, причем этот показатель возрастает (>50%) при наличии алкогольной и/или наркотической зависимости.

К факторам, влияющим на формирование АБП, относят социально-бытовые детерминанты; дозу, длительность, тип и характер потребления алкоголя; половую, этническую принадлежность; наличие ассоциированных факторов риска (ожирения, дефицита массы тела, перегрузки железом, сочетанного инфицирования одним или несколькими гепатотропными вирусами, метаболического синдрома); исходное состояние печени и генетическую предрасположенность. К факторам вируса относят генотип вируса (агрессивные генотипы 1b НСV и D НВV), генетическую вариабельность (наличие НВV- и НСV-мутантов), исходный уровень виремии, массивность вирусной нагрузки.

Алкоголь как прямой гепатотоксичный агент является одним из ведущих этиологических факторов поражения печени. Злоупотребление алкоголем нарушает множество разнообразных метаболических путей в печени и приводит к развитию АБП. В организме человека метаболизм алкоголя проходит в три этапа при участии алкогольдегидрогеназы, микросомальной этанолаксиливающей системы и каталаза пероксида. Формирование АБП во многом обусловлено наличием генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме этанола, — алкоголь- и альдегиддегидрогеназу. Эти ферменты строго специфичны и локализируются преимущественно в печени.

В основе негативного влияния алкоголя на печень лежат несколько механизмов: избыточное образование ацетальдегида и жирных кислот приводит к уменьшению активности митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования, снижению синтеза АТФ, усилению синтеза цитоклинов, в частности трансформирующего фактора роста бета. Последний способствует трансформации клеток Ито в фибробласты, которые продуцируют коллаген. Другим механизмом коллагенообразования является стимуляция клеток Купфера продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ). Этанол усиливает аутоиммунные реакции, способствует избыточному накоплению липидов и нейтрального жира в гепатоцитах.

Ацетальдегид блокирует систему восстановления глутатиона, что обуславливает повреждение гепатоцитов продуктами ПОЛ, формирование стеатогепатита, фиброза и ЦП. Нарушение механизма окисления/восстановления глутатиона приводит к накоплению свободных радикалов, что является причиной активации ПОЛ. Усиление ПОЛ с инициацией окислительного стресса вызывает нарушение функций важнейшего структурного компонента клеточных мембран — фосфолипидов.

Спектр алкогольассоциированного повреждения печени весьма разнообразен и представляет собой последовательность от стеатоза до ЦП, хотя эти нозологии не отражают эволюцию заболевания. Алкоголь усиливает повреждение печени, увеличивает виремию, оказывает иммуносупрессивное действие, является самостоятельным фактором риска инфицирования вирусами гепатита и ускоряет прогрессирование заболевания печени.

Патогенетические механизмы влияния алкоголя на прогрессирование НСV-инфекции заключаются в приеме опасных доз алкоголя (40–80 г чистого этанола в сутки для мужчин и 20–40 г — для женщин), что ухудшает течение и прогноз ХГС (скорость прогрессирования ХГС значительно повышается у лиц,

злоупотребляющих алкоголем). Алкоголь обладает высокой мутагенной способностью в отношении НСV, активирует репликацию НСV, способствует росту квазивидов и мутаций вируса, увеличивает апоптоз гепатоцитов. Иммуносупрессивное действие алкоголя приводит к подавлению иммунного ответа, при этом в сыворотке крови выявляют РНК НСV в отсутствие НСV-Ab.

При сочетанном воздействии алкоголя и НСV-инфекции отмечается нарастание стеатоза, перегрузка печени железом, что способствует повреждению гепатоцитов и повышению репликации НСV. Характерным является более высокая биохимическая (АСТ выше, чем АЛТ; повышается ГГТП) и гистологическая активность патологического процесса в печени (выраженный фиброз — F2–F3), при этом чаще формируются ЦП и ГЦК.

Уменьшение противовирусного эффекта интерферона (ИФН) α объясняется тем, что алкоголь активирует промотор ядерного фактора каппа В (NF-κB), что усиливает экспрессию репликона вируса С и уменьшает лечебное действие ИФН; эффективность терапии в данном случае снижается в 3 раза по сравнению с лечением изолированной НСV-инфекции. При злоупотреблении алкоголем в высоких дозах происходит усиление побочных эффектов ИФН, отмечается уменьшение частоты стойкого вирусологического ответа до 7–8%; у больных ХГС на фоне алкогольной зависимости снижается приверженность к лечению противовирусными препаратами (имеют место самостоятельное изменение ритма и длительности лечения или отказ от терапии).

Установлено, что при сочетанном действии алкоголя и НСV некоторые клинические (поздняя кожная порфирия) и морфологические (стеатоз) признаки АБП и НСV-инфекции имеют определенное сходство. Наличие НСV-инфекции в 10 раз повышает частоту выявления ЦП и ускоряет его прогрессирование у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, по сравнению с соответствующим показателем у больных, не употребляющих алкоголь.

Доказано, что НСV не является разрешающим фактором в развитии ЦП у лиц с алкогольной зависимостью, что объясняется существующим дозозависимым синергизмом алкоголя и НСV в отношении риска формирования ЦП: при употреблении более 125 г этанола в день наблюдается синергизм этиологических факторов; при употреблении меньшей дозы (50 г) имеют значение другие факторы прогрессирования алкогольного ЦП (иммунологические механизмы и др.). ЦП имеет четкую зависимость от дозы употребляемого этанола и в меньшей мере зависит от присоединившейся вирусной инфекции.

НВV-инфекция и алкогольная болезнь печени

Сывороточные маркеры НВV-инфекции в 2–4 раза чаще выявляются у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чем в общей популяции, что может быть связано с повышенной восприимчивостью первых к инфекции или со стимулирующим действием алкоголя на экспрессию и репликацию генов НВV.

Механизмы возможного взаимодействия алкоголя и НВV неоднозначны. Характерным признаком является имеющая место при хроническом алкоголизме умеренная иммуносупрессия, которая способствует формированию вирусносительства после острого вирусного гепатита В, реактивации ранее существовавшей НВV-инфекции, изменению репликации НВV и экспрессии вирусных белков.



Т.Д. Звягинцева

Повышается уровень свободных радикалов, образующихся при окислительном стрессе; усиливается экспрессия Х-антигена, поддерживающего репликацию НВV, что объясняет большую частоту выявления маркеров НВV среди лиц, злоупотребляющих алкоголем. Этанол, нарушая транспорт белков в клетке и цитоскелет гепатоцита, приводит к формированию атипичного спектра маркеров НВV при АБП. При хронической НВV-инфекции и АБП отмечается повышенная выработка фактора некроза опухоли альфа (TNFα), которая опосредуется активацией Х-антигена и отображает тяжесть поражения печени. TNFα при АБП может стимулировать клетки Ито, участвующие в формировании фиброза и ЦП.

Основные принципы лечения

К основным принципам лечения алкогольно-вирусного поражения печени относятся алкогольная абстиненция (в 2 раза повышает выживаемость больных); соблюдение режимных и диетических рекомендаций; отмена всех потенциально гепатотоксических средств (например, парацетамола); дифференцированный подход к назначению патогенетических препаратов (с учетом доминирования этиологического фактора и активности патологического процесса в печени — противовирусных и/или гепатопротекторов-антиоксидантов), способствующих элиминации вируса и восстановлению структурно-функциональной целостности печеночных клеток; профилактика осложнений.

Злоупотребление алкоголем на фоне имеющегося вирусного инфицирования гепатотропными агентами усугубляет проблему несбалансированного питания. Нарушение кишечной абсорбции под влиянием алкоголя, а также замещение ≥30% калорийности суточного рациона этанолом приводят к развитию нутритивного дефицита, включая уменьшение поступления в организм жирорастворимых витаминов, антиоксидантов, липотропных ингредиентов и других эссенциальных компонентов пищи. Суточный пищевой рацион таких пациентов должен содержать 2000 ккал, 1 г/кг белка, в большом количестве витамины группы В, незаменимую аминокислоту метионин, фолиевую кислоту, а также цинк, селен, магний. Нормализация трофического статуса достигается назначением сбалансированной диеты, питательных смесей.

Дифференцированное назначение гепатопротекторов при сочетанных алкогольно-вирусных поражениях печени с внутриспеченочным холестазом (чаще при НСV-инфекции) и вирусным цитоллизом (НСV- и НВV-инфекция), снижением белоксинтетической функции печени включает препараты, содержащие аминокислоты.

Адеметионин в лечении заболеваний печени

Адеметионин (S-аденозил L-метионин, Гептрал®) — природное вещество, эндогенно синтезируемое из аденозина и метионина. Нарушение метаболизма метионина ассоциируется с повреждением печени уже более 60 лет. Ключевым моментом для понимания нарушений обмена метионина явилось обнаружение у больных ЦП снижения активности фермента метиладенозилтрансферазы на 50% по сравнению с контрольной группой. Эти находки были продемонстрированы во многих экспериментальных моделях алкогольного и токсического повреждения печени у мышей и бабуинов. Снижение активности фермента приводит к нарушению клеточного синтеза

адеметионина и нарушению многих метаболических реакций, протекающих с его участием.

При заболеваниях печени нарушается трансформация метионина и снижается концентрация адеметионина в организме, что сопровождается снижением синтеза его активных метаболитов: глутатиона, таурина, цистеина, холина и других.

Метаболические процессы с участием адеметионина включают трансметилирование, транссульфурирование и аминопропилирование. Реакции трансметилирования служат важным этапом синтеза фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилхолина, обеспечивая восстановление структуры и свойств клеточных мембран, а также синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот, нейромедиаторов. Нарушение транссульфурирования приводит прежде всего к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта и антагониста ацетальдегида, что сопряжено с неконтролируемой продукцией активных форм кислорода и, как следствие, с ПОЛ, ведущим к гибели гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза и апоптоза и усилению холестаза. Не восполняется также синтез цистеина, таурина, сульфатов, коэнзима А, вследствие чего нарушаются растворимость желчных кислот, синтез стероидов, мукополисахаридов, ацетилхолина и желчных кислот.

Синтез полиаминов (путресцина, спермидина, спермина) имеет непосредственное отношение к процессам регенерации печени, занимая существенное место в формировании структуры рибосом, регенерации нервных клеток и восстановлении синаптической передачи. Помимо этого, адеметионин уменьшает продукцию TNF α , стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливает синтез физиологического антагониста TNF α интерлейкина-10, обладает антиапоптотическим действием на нормальные гепатоциты и проапоптотическим – на поврежденные, тем самым сдерживает прогрессирование фиброза и стеатоза при сочетанных алкогольно-вирусных поражениях печени.

С современных позиций адеметионин воспринимается не только как продукт метаболизма метионина, но и как клеточный переключатель, который регулирует такие важные печеночные функции, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению.

Терапевтическое применение адеметионина представляет собой пример восполнения дефицита вещества естественного происхождения при острой или хронической патологии печени. S-аденозил L-метионин ввиду высокой реактогенности нестабилен, и для клинических целей используется только его стабильная соль – 1,4-бутандисульфат.

Гептрал назначают сначала внутривенно или внутримышечно: лиофилизированный порошок после растворения прилагаемым растворителем применяют по 400 мг/сут в течение 15–20 дней, затем продолжают прием препарата перорально в суточной дозе 800–1200 мг длительностью до 2–3 мес.

Адеметионин в экспериментальных и клинических исследованиях

С позиций доказательной медицины были проведены многочисленные плацебо контролируемые мультицентровые исследования клинической эффективности Гептрала при поражениях печени различного генеза. В исследованиях на клеточных моделях препарат продемонстрировал способность к уменьшению депонирования триглицеридов в гепатоцитах и угнетению фиброгенеза, что является патогенетической терапией при вирусных циррозах на фоне АБП. Это связано с тем, что экзогенный S-адеметионин расходуется на синтез фосфатидилхолина, участвующего в элиминации жиров из гепатоцита и предотвращающего жировую инфильтрацию печени и повреждение целостности мембран гепатоцитов и их органелл. Воздействие алкоголя на гепатоцит сопровождается снижением уровня метионина, глутатиона и адеметионина. В исследовании Zhang и соавт. (2005) пришли к выводу, что экзогенный адеметионин способен снижать потенциальный риск алкогольного поражения печени, что связано с восполнением запасов тиолов внутри клетки.

Результаты 8 клинических исследований с применением препарата Гептрал при АБП,

в которых участвовали 350 пациентов, показали, что смертность в группе адеметионина составила 16%, в то время как в группе контроля – 30%. Результаты исследований подтвердили способность Гептрала увеличивать выживаемость пациентов с ЦП (J.M. Mato, 1999).

Итальянское мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование адеметионина при алкогольном ЦП, включавшее 123 пациента, продемонстрировало, что терапия препаратом в дозе 1200 мг/сут перорально на протяжении 2 лет обусловила достоверно более низкую летальность и потребность в трансплантации печени у больных компенсированным и субкомпенсированным циррозом (класс А и В по Чайлду-Пью), чем в группе плацебо (12 и 25% соответственно); отмечался также регресс повышенных биохимических маркеров холестаза у пациентов, принимавших адеметионин, по сравнению с соответствующими показателями у лиц, получавших плацебо. Терапия адеметионом позволяет улучшить выживаемость или

отсрочить необходимость трансплантации печени при ЦП, особенно на ранних стадиях процесса (G. Fiorelly, 1999).

В экспериментальных моделях повреждения печени и в моноцитах периферической крови больных алкогольным циррозом показано, что адеметионин снижает продукцию провоспалительных цитокинов и TNF α .

Многочисленные клинические исследования и собственные наблюдения свидетельствуют о патогенетической обоснованности и клинической эффективности Гептрала у пациентов с сочетанной алкогольно-вирусной патологией печени с внутриспеченочным холестазом и цитоллизом, лекарственно-индуцированным поражением печени, печеночной энцефалопатией, депрессивным и абстинентным синдромами, жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома, экзогенной гепатотоксичностью, первичными холестатическими аутоиммунными заболеваниями печени.

Гептрал может с успехом применяться у больных с внутриспеченочным холестазом независимо от этиологии, а также при цитоллизе вирусной этиологии как универсальный

мембранопротектор, репарат, антиоксидант, восстанавливающий белоксинтетическую функцию гепатоцита. При лечении препаратом отмечается быстрая и клинически значимая редукция синдромов холестаза, цитолиза, астении; повышается уровень эндогенной антиоксидантной защиты, нормализуется липидный спектр, достоверно уменьшается гиперхолестеринемия, что способствует повышению качества жизни пациентов и их социальной адаптации.

Гептрал обладает высоким уровнем безопасности, практически не имеет побочных действий, при его приеме не отмечается эффекта кумуляции в организме и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Длительное лечение Гептралом может повышать выживаемость больных алкогольным и вирусным ЦП в компенсированной и субкомпенсированной стадиях. Эффективность препарата не снижается при проведении повторных курсов лечения.

Список литературы находится в редакции.



ГЕПТРАЛ®

адеметионин

С заботой о жизни

7 Семь доказанных эффектов для лечения заболеваний печени¹⁻³

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ГЕПТРАЛ®
 Регистрационное удостоверение: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекции. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС А16А А02. **Показания.** Хронический гепатит, внутриспеченочный холестаз (в том числе холестаз беременных), цирроз печени, печеночная энцефалопатия, депрессивные синдромы, абстинентный синдром. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение может быть начато с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределять на 2–3 приема. Лечение депрессивных синдромов. Начальная терапия: по 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 15–20 дней. Поддерживающая терапия: по 2–3 таблетки в сутки (800–1200 мг/сутки). Лечение заболеваний печени. Начальная терапия: по 400–800 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 2–х недель. Поддерживающая терапия: по 2–4 таблетки в сутки (800–1600 мг/сутки). Длительность терапии определяется врачом индивидуально. **Побочные реакции.** По данным 22-х проведенных клинических исследований лечения адеметионом побочные реакции наблюдались у 7,2% от общего числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, диарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причинную связь которых с препаратом не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей, спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль, парестезия; приливы, поверхностный флебит, вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, печеночная колика, цирроз печени; гипергидроз, зуд, кожная сыпь; артралгия, мышечные судороги; астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. При постмаркетинговом применении наблюдались анафилактические реакции, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), сыпь, ангионевротический отек. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызвало каких-либо побочных реакций. Адеметионин применяют в I и II триместре беременности только в случае крайней необходимости. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Особенности применения.** Не следует применять препарат в случае изменения его цвета. Таблетку Гептрала® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. **Взаимодействие.** Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае дискутируется, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.
 ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

1. Губергриц Н.Б. Адеметионин от фармакологии к клинической эффективности (обзор литературы). Сучасна гастроентерологія, 2004, №4(18), стр. 74–82.
2. Поддимова С.Д. Внутриспеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций. Гастроэнтерология, 2004, том 06, №2.
3. Буеверов О.В., Маевская М.В., Минушзон О.Н. Метаболическая терапия больных с патологией печени. Здоровье Украины, 2007, №20/1, стр. 19–21.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз С.А.» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110, 2 этаж тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

Abbott
A Promise for Life