

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Г.М. Лукашевич, Донецький національний медичинський університет ім. М. Горького

Криптогенний гепатит: загадочний і многоликий

Что неизвестно – всегда ненадежней, чем то, что известно:
Судит о ведомом ум, а владеет неведомым случаем.
Дионисий Катон



Н.Б. Губергриц

Криптогенний хронічний гепатит, или хронічний гепатит неясної етіології (по МКБ-10 код K73.9), согласно Лос-Анджелеской классификации (1994 г.) – это хронический гепатит, при котором присутствуют клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические признаки хронического гепатита, но при тщательном обследовании его этиологию установить не удается.

Почему же все еще ставится такой диагноз? На наш взгляд, причины могут быть следующими:

- у пациента нет финансовых возможностей на необходимое обследование;
- больной скрывает прием алкоголя;
- существует большое количество гепатотропных вирусов, в том числе таких, для диагностики которых не разработаны тест-системы (неуточненный вирусный гепатит – по МКБ-10 код B19);
- скрытые аутоиммунные механизмы (возможно появление аутоантител позже);
- неизвестные токсические влияния;
- пациент забыл о приеме лекарственных препаратов, в том числе гепатотоксичных (или скрывает);
- редкие заболевания печени, которые часто не известны врачу или он забывает о них;
- неспецифический реактивный гепатит – по МКБ-10 код K75.2 (в последнее время по непонятной для нас причине этот диагноз ставится крайне редко, хотя, на самом деле, это очень частая патология);
- недостаточная образованность врача;
- низкая разрешающая способность (ошибки) диагностических методов;
- негативное отношение больных, а иногда и врачей к биопсии печени.

Частота криптогенного гепатита очень варьирует в зависимости от уровня и диагностических возможностей лечебного учреждения, квалификации врачей. В зарубежной литературе указывают частоту от 10 до 30%. Уверены, что в нашей стране эти цифры выше.

Криптогенный гепатит – диагноз-исключение, за которым может скрываться невыявленный или неизвестный вирус, аутоиммунный процесс, токсическое поражение печени, неалкогольный стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит и т.д. В этом отношении представляет интерес исследование S. Heringlake et al., в котором обследовали 126 больных с криптогенным гепатитом, находящихся в университетском госпитале г. Бохум (Германия). При тщательном опросе у 19 пациентов выявлены токсические факторы, приведшие к поражению печени. У 22 больных установлен диагноз неалкогольного стеатогепатита. Хотя ни в одном случае не определялись аутоантитела, характерные для аутоиммунного гепатита, 43 пациентам был поставлен диагноз возможного серонегативного аутоиммунного гепатита в соответствии с Международной шкалой аутоиммунного гепатита. Всем больным выполнялись серологические исследования и полимеразная цепная реакция для выявления большого спектра

известных гепатотропных вирусов, а также вирусов GBV-C и SENV. Хотя положительные ответы не были получены ни в одном случае, все же оставалась некоторая вероятность поражения печени неизвестными до настоящего времени вирусами. Только у 42 (1/3) пациентов сохранился диагноз криптогенного гепатита.

! Когда ставится диагноз криптогенного гепатита, больному предстоит тщательное обследование. Но, безусловно, крайне желательна до выяснения этиологии гепатита (которое может продолжаться достаточно долго с неопределенным успехом) назначить лечение.

Обратимся к алгоритму терапии хронических диффузных заболеваний печени, согласно которому лечение назначается в зависимости от наличия и выраженности цитолиза гепатоцитов (активности гепатита) (рис.). Этот алгоритм разработан нами и показал себя полезным в клинической практике.

Итак, на первом этапе в случае отсутствия или минимальной активности гепатита следует ограничить прием синтетических медикаментов или назначить препараты естественного происхождения. Но лучше, если это будут не фитогепатопротекторы, так как они содержат ксенобиотики, метаболизирующиеся в печени, и, следовательно, есть небольшой шанс усугубления ситуации. В таких случаях назначаются препараты на основе эссенциальных фосфолипидов (EPL®), так как эти препараты обладают колоссальной доказательной базой, они эффективны и безопасны при большом спектре заболеваний печени. То есть, даже тогда, когда неизвестна этиология гепатита или гепатоза, с большой вероятностью можно получить хороший эффект от лечения без развития побочных эффектов.

Что же такое EPL®?

Фосфолипиды являются структурной основой клеточных мембран и мембран органелл. Фосфолипиды – важные составляющие сурфактанта в альвеолах легких, липопротеинов плазмы крови и желчи. Они принимают участие в работе нервной системы – без них невозможно осуществление функций возбудимости и передачи нервных импульсов. Фосфолипиды мембран тромбоцитов необходимы в процессе свертывания крови для остановки кровотечения. Фосфолипиды стимулируют многие биохимические процессы, которые влияют на проницаемость мембран, активность мембраносвязанных ферментов, в том числе связанных с митохондриальными мембранами (аденилатциклазы, цитохромоксидазы, триглицеридлипазы, липопротеинлипазы, лецитинхолестеринацитрансферазы и др.), метаболизм липидов и белков, детоксикационную функцию клетки, синтез коллагеназы и т.д.

Фосфолипиды, которые применяются для лечения различных заболеваний, прежде всего печени, называют эссенциальными, что отражает их значение для организма как незаменимых факторов, необходимых для функционирования всех без исключения

клеток. Только печень содержит около 300 млн клеток, а площадь поверхности их мембран составляет 33 тыс. м². Основным компонентом EPL® является фосфатидилхолин (94-96%), который представлен семью видами с разным содержанием жирных кислот:

- 1,2-дидолилоилфосфатидилхолин (DLPC) – 40-52%;
- пальмитоиллинолеилфосфатидилхолин – 23-24%;
- олеоиллинолеилфосфатидилхолин – 12-13%;
- линоленоиллинолеилфосфатидилхолин – 6-7%;
- стеариоллинолеилфосфатидилхолин – 6%;
- пальмитоиллолеилфосфатидилхолин – 3-4%;
- стеариоиларахидоноилфосфатидилхолин – 1-2%.

В норме у человека присутствуют фосфатидилхолины с линолевой кислотой во второй позиции и насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты в первой позиции. Только небольшое количество (1,3%) составляют полиненасыщенные фосфатидилхолины, например DLPC. То есть, при терапии EPL® свойственные организму фосфолипиды заменяются на DLPC. Дополнительная линолевая кислота в первой позиции представляет собой дополнительную изогнутую цепь жирной кислоты. Такая молекула более гибкая и занимает больше пространства в мембранах, чем фосфатидилхолин с линолевой кислотой только во второй позиции. При встраивании DLPC в мембрану уменьшается ее компактность, но увеличивается гибкость и текучесть.

В водной среде молекулы фосфатидилхолина подвергаются агрегации, а затем образуют двойной слой, вытесняя отсюда молекулы воды, то есть гидрофобные жирные кислоты располагаются на внутренней поверхности мембраны. Подобная структура обеспечивает, с одной стороны, непрерывность, а с другой – текучесть мембран. Кроме того, нормализация структуры и функции клеточных мембран под влиянием EPL® способствует снижению доступа кислорода в клетки и тем самым уменьшению перекисного окисления липидов и образованию обладающих повреждающим действием свободных радикалов.

Фосфолипиды содержатся в достаточно большом количестве в некоторых продуктах питания (например, в яйцах, мясе, печени), но они не могут рассматриваться в качестве пищевых источников фосфолипидов, так как значительная часть содержащихся в них фосфолипидов расходуется на обезвреживание холестерина, которым богаты эти продукты. При лечении пациентов, в частности с заболеваниями печени, предпочтительно использование

растительного фосфатидилхолина, так как он содержит две молекулы полиненасыщенных жирных кислот, а животные фосфатидилхолины – только одну. Основным источником EPL®, прежде всего фосфатидилхолина, являются соевые бобы (40-52% молекул фосфатидилхолина содержат DLPC). Для получения 1,8 г EPL® – обычной суточной лечебной дозы для взрослого человека – необходимо переработать 7,5 кг соевых бобов, а для производства одной упаковки препаратов Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н необходимы 125 кг сои.

! Для изготовления препарата Эссенциале® применяют высокотехнологичную обработку. Поскольку чистые соевые фосфолипиды гигроскопичны и подвержены окислению, процесс экстракции и очистки проводят под защитой инертного азота. Не допускается попадание воздуха, кислорода и водорода. Кроме того, в смесь добавляют α-токоферол, способствующий защите двойных связей полиенилфосфатидилхолиновых молекул, особенно преобладающих DLPC. Все это позволяет сохранить эффективность EPL® уже в произведенном виде без каких-либо дополнительных уровней защиты.

Производство в среде, состоящей из инертного газа, позволяет добиться низких показателей содержания перекисей, значительно ниже установленных в спецификациях Европейской фармакопеи и в нескольких других регуляторных инстанциях. Это также позволяет предотвратить нежелательную окислительную модификацию состава фосфолипидов. Перекисное число, получаемое при описанном производстве EPL®, значительно ниже порогового значения, что является одним из объяснений отсутствия потенциальной токсичности экстракта EPL®. Таким образом, указания на необходимость изменения технологического решения для того, чтобы избежать образования потенциально опасных гидроперекисей и сохранить все полезные свойства EPL®, не имеют никаких оснований.

Функции EPL®:

- защищают мембрану от повреждений;
- восстанавливают поврежденные мембранные структуры клетки за счет встраивания молекул EPL® в мембраны и заполнения щелей в них;
- повышают метаболический, детоксикационный, экскреторный потенциал мембран, в частности нейтрализуют нитриты;
- тормозят синтез провоспалительных цитокинов;
- обеспечивают антиоксидантные свойства мембран, в частности нейтрализуют продукты перекисного окисления;
- обеспечивают функционирование транспортных систем гепатоцита;
- обеспечивают текучесть мембран;
- обладают гиполлипидемическим и гипогликемическим эффектами (повышают

чувствительность инсулиновых рецепторов);

— защищают митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения алкоголем или токсинами;

— замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы (торможение фиброгенеза);

— оказывают иммуномодулирующее действие.

EPL® — эмульгаторы желчи, обеспечивают ее нормальное коллоидное состояние и увеличивают толерантность к пищевым нагрузкам.

! Очень важно, что EPL® тормозит прогрессирование фиброза печени при различных ее заболеваниях.

Торможение прогрессирования фиброза печени при лечении EPL®, в частности при алкогольном фиброгенезе, объясняют несколькими механизмами:

— способностью молекулы DLPC стимулировать активность коллагеназ;

— угнетением продукции коллагена активированными звездчатыми клетками печени и синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназ I типа, индуцированных фактором роста β₁;

— подавлением активации и пролиферации звездчатых клеток печени, опосредованной тромбоцитарноактивирующим фактором;

— уменьшением окислительного стресса.

Антифибротическое действие EPL® также было доказано в экспериментальных и клинических исследованиях.

С целью изучения цитопротекторных свойств проведено 121 экспериментальное исследование с изучением эффективности EPL® при поражении печени вирусами, алкоголем, медикаментами, химическими агентами (органическими растворителями, тетрациклинами, циклоспорином А, парацетамолом, рифампицином и др.). При этом были использованы 33 типа моделей, а эксперименты проводились на восьми видах животных. Было показано, что после применения EPL® при электронномикроскопическом исследовании определяются нормальные или преимущественно нормальные структуры мембран клеток и органелл; при гистологическом исследовании значительно снижается выраженность жировой дистрофии клеток печени, уменьшается или отсутствует некроз гепатоцитов; значительно улучшаются биохимические показатели. Кроме того, EPL® способствуют снижению активности трансаминаз, интенсивности перекисного окисления липидов, улучшают метаболизм гепатоцитов и показатели липидов крови; EPL® усиливают регенерацию клеток печени и уменьшают образование соединительной ткани.

! Особый интерес представляют клинические исследования. С использованием препаратов Эссенциале® форте Н и Эссенциале® Н проведено 255 клинических испытаний, из которых 48 — простые слепые, 21 — двойные слепые исследования. В 169 исследованиях оценивали динамику субъективных критериев, результатов клинических и биохимических опытов. В 43 клинических испытаниях, кроме того, учитывали гистологические данные. В 5 исследованиях принимались во внимание результаты всех указанных выше методов, а также данные электронной микроскопии. 18 испытаний проведено с участием детей, в том числе новорожденных. В исследованиях принимали участие более 14 тыс. пациентов с различными заболеваниями печени.

Теперь обратимся к конкретному гепатиту, который, как правило, протекает с минимальным подъемом трансаминаз. Неспецифический реактивный гепатит — это вторичный гепатит, возникающий при многих заболеваниях. Он является отражением диффузной реакции печеночной ткани на внепеченочные заболевания и развивается при патологии желудочно-кишечного тракта, желчнокаменной болезни, инфекционных болезнях, заболеваниях органов дыхания и др.

Например, неспецифический реактивный гепатит развивается у пациентов с туберкулезом легких. Такой гепатит нередко ошибочно считают лекарственным. Действительно, многие противотуберкулезные препараты гепатотоксичны, но в большинстве случаев при туберкулезе легких

следует говорить не о лекарственном, а о неспецифическом реактивном гепатите. Такой диагноз особенно обоснован в случаях, когда большой является «первичным», то есть еще не получал противотуберкулезную терапию.

Приводим наши данные по этому поводу. Было обследовано 28 пациентов с различными формами туберкулеза легких, при этом больным выполнили пункционную биопсию печени. Морфологические изменения характеризовались разной степенью тяжести и возникали как в самих гепатоцитах, так и в сосудисто-стромальных структурах печени. Наиболее легкие из этих изменений — дисконфлексация гепатоцитов, когда теряется связь клеток в печеночной балке, их обособления, дистрофические изменения и даже некроз отдельных клеток

и их мелких групп. Гибель гепатоцитов на границе дольки с портальными трактами ведет к нарушению целостности пограничной пластинки (в норме граница ровная, клетки выстроены в один ряд и тесно прилегают друг к другу). Здесь неровность границы (так называемые ступенчатые некрозы гепатоцитов) ведет к проникновению клеток воспалительного иммунного инфильтрата (лимфоцитов) в дольку с возможностью иммунного цитолиза гепатоцитов. То есть повреждение гепатоцитов при туберкулезной интоксикации ведет к изменению антигенов с развитием аутоиммунных процессов и к последующему иммунному цитолизу.

Продолжение на стр. 16.

Ессенціале® форте Н

по **2** капсули під час їжі* **3** рази на добу¹

* Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води.

Дія підтверджена клінічними дослідженнями^{2,3}

Ессенціале® форте Н — гепатопротектор потрійної дії на основі есенціальних фосфоліпідів, що має:

- мембраностабілізуючу*
- антиоксидантну*
- антифібротичну дії*

* Доведено в експериментальних дослідженнях.⁴
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана у скороченому вигляді.
З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Ессенціале® форте Н призначається у складі комплексної терапії.
¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціале® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. РП. № UA/6682/01/01.
² Goncisz Z, et al. Actualities therapeutiques, MCD 1988 — 17 # 1. Randomised PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE BLIND TRIAL ON "ESSENTIAL" PHOSPHOLIPIDS IN THE TREATMENT OF FATTY LIVER ASSOCIATED WITH DIABETES.
³ Yin D, Kong L (2009) Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med J Q Ilu 13: 277-278.
⁴ Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacological Reports, — 2011. — 63: 643-659.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Г.М. Лукашевич,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Криптогенный гепатит: загадочный и многоликий

Продолжение. Начало на стр. 14.

Более тяжелые изменения характеризуются выраженным центролобулярным повреждением гепатоцитов. В центре дольки находятся гепатоциты, выполняющие дезинтоксикационную функцию печени, поэтому в них наблюдаются наиболее выраженные изменения при любых токсических повреждениях печени. Типичным для этих случаев является наличие широкой, более светлой зоны поврежденных гепатоцитов вокруг центральной вены (при малом увеличении — $\times 100$). На периферии определяется узкая зона несколько более темных, сохраняющих балочное строение гепатоцитов. Под большим увеличением ($\times 400$) в центре дольки (вокруг центральной вены) часто видна дисконкомплексация гепатоцитов, во многих клетках ядра мелкие, гиперхромные, цитоплазма вакуолизована, то есть в них наблюдается вакуольная дистрофия. Изредка определяются безядерные, некротизированные клетки. В отдельных гепатоцитах встречаются, наоборот, более крупные гиперхромные ядра. Это гипертрофия клеток с полиплоидией, когда вместо двойного набора хромосом имеет место четверной — тетраплоидия. Такие клетки могут отчасти компенсировать работу погибающих (с дистрофией и атрофией) или погибших клеток. В участках повреждения гепатоцитов (некроза, апоптоза) появляются лейкоциты, то есть клетки воспалительного инфильтрата.

Эссенциале® Н может быть эффективным и при неспецифическом реактивном гепатите, развившемся на фоне билиарной патологии.

Установлено, что EPL® не нарушают холерез и холекинез и, более того, эффективны в случае вторичных изменений печени при желчнокаменной болезни. Ультразвуковой мониторинг состояния желчного пузыря у больных с его гипомоторной дискинезией на фоне жирового гепатоза показал, что в процессе лечения Эссенциале® форте Н происходит уменьшение выраженности дискинезии, частоты обнаружения билиарного сладжа, что указывает на корригирующее действие препарата относительно имевшей место до лечения

физико-химической нестабильности пузырной желчи. В небольшом исследовании, включавшем 20 пациентов, показано, что внутривенное введение EPL® по 50 мг каждые 6 ч в течение двух недель оказывает благоприятный эффект при поражениях печени, обусловленных билиарным сладжем у больных, находящихся на парентеральном питании.

Обратимся к эффективности Эссенциале® Н при другом варианте токсического поражения печени — при алкогольной болезни печени. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенного в Испании А. Schuller-Peretz et al. (1985) с целью изучить эффективность 8-недельной терапии EPL® у пациентов с алкогольным стеатогепатитом, было показано, что лечение способствует снижению и даже нормализации активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня общих холестерина и билирубина крови, а также маркеров холестаза — щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы. Эти данные были подтверждены в 1996 г. результатами другого исследования, осуществленного в Словакии. F. Knuechel (1979) также провел двойное слепое клиническое исследование по изучению эффективности EPL® при алкогольном жировом гепатозе. Автором было показано, что Эссенциале® форте Н обладает существенными преимуществами перед плацебо в отношении улучшения показателей АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы. Эффективность Эссенциале® форте Н была подтверждена также результатами гистологического исследования печени до и после лечения.

Говоря об эффективности EPL® при алкогольной болезни печени, важно указать на результаты мультицентрового рандомизированного исследования M.Z. Ranzos et al. (1990), согласно которому применение EPL® увеличивает продолжительность жизни больных хроническим алкогольным гепатитом.

Убедительные данные о снижении содержания в крови провоспалительных цитокинов и уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов в крови пациентов с алкогольной болезнью печени получила

Н.И. Гейвандова с соавт. (2006). Кроме того, у больных со всеми формами алкогольной болезни печени выявлено снижение уровня сывороточных фосфолипидов, как отражение повреждающего действия алкоголя на мембраны гепатоцитов. Под влиянием лечения Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н у всех пациентов достоверно увеличилось содержание сывороточных фосфолипидов; у больных с острым алкогольным гепатитом, жировым гепатозом и хроническим алкогольным гепатитом уменьшились показатели малонового диальдегида. Параллельно снижению интенсивности перекисного окисления липидов при лечении препаратами Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н уменьшались показатели TNF- α при остром и хроническом алкогольных гепатитах, ИЛ-6 — при жировом гепатозе, остром алкогольном гепатите и алкогольном циррозе печени, ИЛ-8 — при жировом гепатозе, остром и хроническом алкогольных гепатитах.

Антифибротический эффект EPL® при алкогольном поражении печени был продемонстрирован классическими экспериментами на животных, которые провели C.S. Lieber et al. (1994). Авторами была показана эволюция алкогольного повреждения печени у бабуинов, находящихся в течение семи лет на обычной диете с добавлением этанола, и таких же животных, получавших в течение такого же времени диету, обогащенную EPL®, также с добавлением этанола. Было показано, что у бабуинов, принимавших алкоголь, но получавших диету, обогащенную EPL®, не развивался септальный фиброз или цирроз печени.

Торможение фиброза печени подтверждено результатами крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease, в котором изучались подходы к уменьшению темпов прогрессирования фиброза печени. В исследовании участвовали 789 пациентов. Исходно у всех больных подтверждено наличие перивенулярного или септального фиброза. Пациенты употребляли в среднем 16 доз этанола в день (1 доза = 14 г этанола) в течение 19 лет. Обследованные больные были рандомизированы в группу плацебо либо лечения EPL®. В ходе исследования проводилась контрольная биопсия печени. И хотя основной вклад в предотвращение прогрессирования фиброза в данном исследовании принадлежит резкому сокращению приема этанола (в среднем до 2,5 дозы в день), в группе употребляющих EPL® отмечено достоверное снижение выраженности фиброза печени ($p < 0,05$).

Эффективность препаратов Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н в лечении алкогольной болезни печени, в том числе острого алкогольного гепатита, была доказана также исследованиями украинских и российских гастроэнтерологов.

Особое место в структуре возможной этиологии криптогенных гепатитов занимают гепатотропные вирусы. Так, показано, что причиной криптогенного гепатита может быть поражение печени вирусом Эпштейна-Барр, гепатита Е (только в случаях острого гепатита), SEN, G и TT, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, Varicella zoster, вирусами герпеса различных типов, аденовирусами, парвовирусом В19. Последние шесть вирусов особенно вероятны в качестве этиологической причины острого или хронического гепатита у новорожденных, детей младшего возраста, беременных и при различных иммунодефицитных состояниях.

Вновь обратимся к алгоритму лечения хронических диффузных заболеваний печени (рис.). На втором этапе необходимо выяснить, имеет ли поражение печени вирусное происхождение и, если да, то наличествует ли репликация вируса. При этом обсуждается

вопрос криптогенного гепатита, следовательно, подразумевается, что не было выявлено положительных вирусных маркеров. Как же лечить такого больного? И здесь нас опять «выручают» EPL®, так как Эссенциале® Н эффективен и при вирусных поражениях печени.

Синтез вирусных нуклеокапсидов сопровождается одновременным включением в плазматическую мембрану клетки-хозяина белков и гликопротеинов, которые впоследствии войдут в состав оболочки вируса. Эти белки и гликопротеины формируют в мембране небольшие области, в которых не содержится обычных белковых компонентов плазматической мембраны клетки-хозяина. Когда нуклеокапсиды синтезированы, они заселяют области цитоплазматической мембраны, сформированные из вирусных белков. Эти области мембраны и образуют в дальнейшем оболочку вируса. Вирусы отпочковываются от плазматической мембраны и уходят во внеклеточное пространство, унося с собой часть мембранного материала клетки. Из этого следует, что наряду с противовирусной терапией большим вирусными гепатитами показано применение EPL®, необходимых для репарации клеточных и субклеточных мембран.

G. Visco (1985) обследовал 60 пациентов с острым вирусным гепатитом В. Больные были разделены на две группы для проведения двойного слепого исследования. Испытуемые получали 1350 мг/сут EPL® или плацебо в капсулах. На 30-й день лечения состояние больных, получавших EPL®, стало значительно лучше, чем пациентов из группы плацебо. Если в опытной группе поверхностный антиген вируса В исчез в 50% случаев, то в контрольной группе — только в 25% случаев, то есть наблюдалась статистически достоверная разница в отношении элиминации HBsAg. Также было отмечено, что при лечении Эссенциале® форте Н наблюдалась более выраженная позитивная динамика течения заболевания, а выздоровление наступало быстрее.

Эффективность Эссенциале® форте Н в лечении хронических вирусных гепатитов В и С изучалась в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое проводилось в Европе в 32 центрах Германии, Австрии, Польши и Чехии. Одна группа испытуемых получала α -интерферон и Эссенциале® форте Н 3 капсулы 2 раза в день, другая — α -интерферон и плацебо 3 капсулы 2 раза в день в течение 24 нед. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С одним из критериев эффективности проводимой терапии было снижение уровня АЛТ. Уже на 16-й неделе проводимой терапии в группе больных с хроническим вирусным гепатитом С, получавших α -интерферон и Эссенциале® форте Н, снижение уровня АЛТ было статистически достоверно более выраженным, чем в группе контроля. Пациенты, ответившие на проводимое лечение (71,4% больных в группе, получавшей α -интерферон и Эссенциале® форте Н, и 54,9% пациентов в группе, получавшей α -интерферон и плацебо), продолжили лечение еще в течение 24 нед с применением только Эссенциале® форте Н или только плацебо. Исследование завершили 176 пациентов. Частоту рецидивов заболевания оценивали после прекращения курса терапии. В группе больных, получавших α -интерферон и Эссенциале® форте Н, частота рецидивов составила 65,9%, в то время как в группе, получавшей α -интерферон и плацебо, — 85,2%. Таким образом, применение препарата Эссенциале® форте Н при хронических вирусных гепатитах В и С позволяет повысить эффективность лечения, особенно в случае хронического вирусного гепатита С, снизить вероятность возникновения рецидива заболевания после окончания курса терапии.

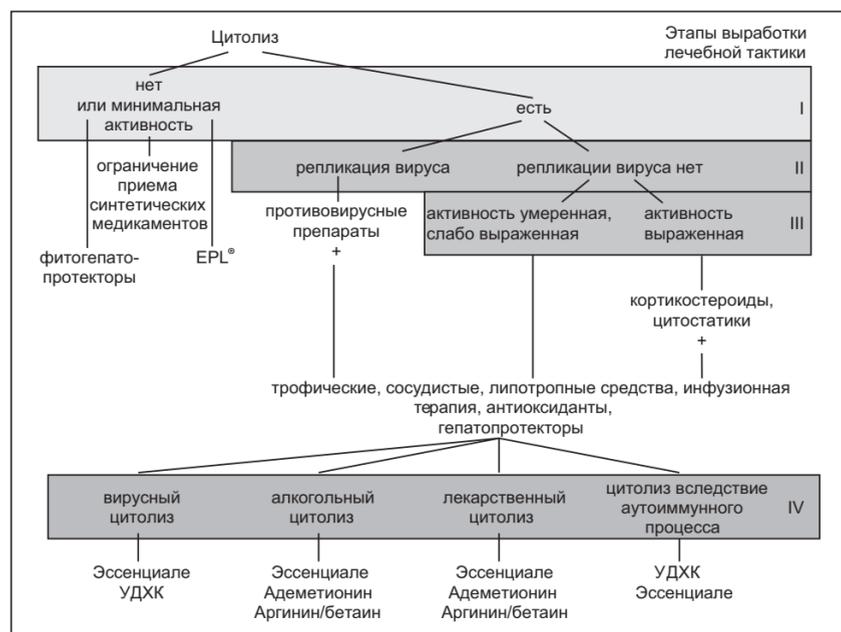


Рис. Алгоритм лечения хронических диффузных заболеваний печени, протекающих с наличием цитолиза или без него с учетом степени активности

Таблиця. Сравнительная характеристика криптогенного и аутоиммунного гепатитов (по У. Лейшнер, 2005)

	Криптогенный гепатит	Аутоиммунный гепатит
Возраст, годы	42±6	45±6
Пол	67%-ж	78%-ж
Сопутствующие аутоиммунные заболевания	25%	45%
HLA-B8	75%	50%
HLA-DR3	71%	51%
HLA-A1-B8-DR3	57%	38%
Гистология	сходная	
Антитела	Редкие SLA, LP присутствуют; ANA, SMA отсутствуют	ANA, SMA
Ремиссия при лечении ГК	82%	78%
Рецидив после отмены ГК	67%	81%
Улучшение на фоне лечения	9%	12%
Печеночная недостаточность	9%	2%

Примечание. ГК – кортикостероиды; ANA – антиядерные антитела; SMA – антигладкомышечные антитела; SLA – антитела к растворимому антигену печени; LP – антитела к протенину печени и поджелудочной железы.

Опубликованы результаты доказательного исследования C.S. Lieber et al. (2005). Были обследованы 600 пациентов с гепатитом С (пьющих и непьющих), причем 372 больным выполнена биопсия печени. У 207 пациентов выявлен выраженный фиброз печени (F1-F3). Больные с циррозом печени в исследование не включались. Все испытуемые получали комбинированную противовирусную терапию ПЭГ-интерфероном α2а и рибавирином (24-48 нед в зависимости от генотипа). Пациенты основной группы в дополнение к противовирусному лечению получали 4,5 г EPL® в день в течение 36 мес, а представители контрольной группы – плацебо в течение того же периода времени. Различия между непьющими и незначительно или умеренно пьющими (не более 28 г этанола в день) по частоте достижения устойчивого вирусологического ответа отсутствовали. У пациентов, инфицированных I генотипом вируса С (80% всей выборки) и получавших EPL®, через 12 мес уровень АЛТ и АСТ оказался достоверно ниже, чем в группе с плацебо (разница удерживалась 18 мес). Трехлетний прием EPL® способствовал достоверно снижению индекса фиброза печени.

С.Н. Соринсон (1998) рекомендует назначать EPL® беременным, инфицированным вирусом В, во вторую половину беременности для улучшения состояния плацентарного комплекса и предотвращения инфицирования плода. EPL® получили широкое применение для лечения токсикозов беременности, а также для профилактики нарушений функции печени у беременных женщин, особенно при ожирении, наличии сопутствующих заболеваний, многоплодной беременности и т.д.

При более или менее полной уверенности в отсутствии репликации вируса и выраженной активности гепатита к лечению необходимо добавить кортикостероиды, возможно, в сочетании с цитостатиками (третья ступень алгоритма – рис.).

Несколько исследований посвящены эффективности Эссенциале® форте Н при жировой дистрофии печени различной этиологии. Опубликованы результаты 17 клинических исследований, подтверждающих эффективность EPL® при неалкогольной жировой болезни печени, четыре из них проведены до, а 13 – после 2000 г. Два из этих исследований соответствуют уровню доказательности А (двойные слепые исследования). Так, Н. Ohbayashi et al. (2006) проводили гистологическое исследование печени у больных с неалкогольным стеатогепатитом до и после полугода лечения Эссенциале® форте Н. Только у одного из восьми пациентов гистологическая картина ухудшилась, у одного изменений не произошло, а у остальных шести больных уменьшилась выраженность

жировой и баллонной дистрофии гепатоцитов, выраженность воспалительных изменений как в печеночных дольках, так и в перипортальных зонах.

Китайские исследователи в 2006 г. (Н. Liang et al.) обследовали больных с неалкогольным стеатогепатитом, которых разделили на две группы. Пациенты, вошедшие в одну группу, в качестве гепатопротектора принимали Эссенциале® форте Н в течение 4 нед, а представители другой группы получали другие гепатопротекторы. Согласно результатам исследования у больных, принимавших Эссенциале® форте Н, достоверно снизились уровни общего холестерина, триглицеридов, активность АЛТ, АСТ крови. В контрольной группе удалось достичь только достоверного снижения АЛТ.

G. Nu et al. (2005) опубликовали систематический обзор, который подытоживает результаты лечения Эссенциале® форте Н жировой дистрофии печени алкогольного и неалкогольного происхождения более чем у 300 испытуемых. В метаанализ вошли шесть двойных слепых клинических исследований, проведенных в различных странах Европы (Испания, Великобритания, Польша, Германия), а также в Китае и США. Было показано, что Эссенциале® форте Н достоверно уменьшает выраженность клинических проявлений и улучшает биохимические показатели, хотя влияние препарата на общую выживаемость больных оказалось недостоверным (вероятно, из-за недостаточного количества пациентов).

Препараты Эссенциале® форте Н и Эссенциале® Н способствуют абсорбции холестерина из просвета кишечника и увеличению его экскреции с желчью. Результатом такого действия является снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности крови.

Уменьшению показателей холестерина способствует также свойство EPL® повышать активность ферментов, участвующих в метаболизме холестерина. Снижение уровня холестерина в крови замедляет процесс его накопления в печени. Регуляция липидного обмена с помощью EPL® возможна благодаря их регуляторному эффекту в отношении ферментов синтеза и распада жирных кислот: АТФ-цитрат-лиазы, ацетил-КоА-карбоксилазы, пальмитатсинтазы и карнитинпальмитилтрансферазы. EPL® способны изменять в благоприятном направлении соотношение липидных фракций в липопротеинах очень низкой плотности и в липопротеинах очень низкой плотности плазмы крови.

Имеются убедительные доказательства целесообразности использования EPL® для коррекции метаболических расстройств при сахарном диабете обоих типов, дислипидопроteinемиях и ожирении.

В ряде клинических исследований получены положительные результаты применения EPL® у больных сахарным диабетом с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, в том числе не только у пациентов пожилого и старческого возраста, но и у детей. Положительные результаты получены при применении EPL® у больных сахарным диабетом I типа в сочетании с ишемической болезнью сердца, а также с гиперлипопротеинемией и ишемической болезнью сердца, которые не корригировались диетой.

Эффективность EPL® при неалкогольной жировой болезни печени определяется рядом механизмов. Экзогенные фосфолипиды способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов. Это, в свою очередь, поддерживает обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциалов. Кроме того, препарат Эссенциале® Н имеет дополнительные эффекты на другие этапы патогенеза заболевания: гиполлипидемический и гипогликемический эффекты (повышение чувствительности инсулиновых рецепторов), замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы (торможение фиброгенеза).

Такие препараты, как Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н, эффективны при токсическом поражении печени не только алкогольного, но и лекарственного происхождения, а также при поражении печени химическими агентами.

Так, В. Margaung et al. (1988) провели двойное слепое исследование эффективности Эссенциале® форте Н, в котором участвовал 101 больной, получавший противотуберкулезный препарат рифампицин. Пациенты основной группы ежедневно получали 1350 мг EPL®, а больные контрольной группы – плацебо. Исследование продолжалось 3 мес. У пациентов основной группы по окончании этого срока активность АЛТ и АСТ оказалась повышенной достоверно реже, чем в контроле. Аналогичные результаты получили Н.Д. Kuntz et al. (1977). Эффективность Эссенциале® форте Н как гепатопротектора при лечении противотуберкулезными препаратами подтверждена также данными украинских авторов. Ранее Е. Kuntz et al. (1965) установили, что EPL® являются противоядием при остром отравлении трихлорэтиленом.

Доказана эффективность Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н при поражении печени вследствие сочетанного влияния фенола, креозола и алкоголя, а также у больных, получающих химиотерапию по поводу рака легких, острой лейкемии, у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, которым проводится хемодемобилизация печеночной артерии.

Нашими исследованиями была доказана эффективность Эссенциале® Н в дозе 500-1000 мг в сутки внутривенно 10-14 дней, затем Эссенциале® форте Н – 6-8 капсул в сутки 3 мес при хроническом гепатите и циррозе печени алкогольной, лекарственной, вирусной этиологии не только традиционными клиническими, биохимическими, инструментальными методами, но и современным интегральным методом – динамической межфазной тензиометрией крови. Кроме того, удалось доказать, что при лечении Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н у испытуемых с циррозом печени достигается снижение уровня α-фетопротеина в крови, что свидетельствует о регулировании клеточной дифференциации и, возможно, о снижении риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Однако эти исследования требуют продолжения для формулирования окончательных выводов.

Хотелось бы обратить внимание на целесообразность традиционной методики назначения: вначале Эссенциале® Н внутривенно, а затем – Эссенциале® форте Н per os. Такой порядок назначения является наиболее целесообразным, он выработан эмпирически в течение многих лет и обоснован теоретически.

Так, в ряде случаев у больных с патологией печени, а также с заболеваниями других органов пищеварения могут быть нарушены процессы гидролиза и всасывания как компонентов химуса, так и лекарственных веществ. В связи с этим целесообразно вначале достичь максимального результата с помощью внутривенной формы EPL®, а затем развивать и поддерживать достигнутый эффект приемом per os.

В зарубежной литературе наиболее вероятным патогенезом хронического криптогенного гепатита считают аутоиммунный. Криптогенный гепатит относят к «посторонним синдромам» (outlier syndromes), так как его не удается классифицировать с помощью серологических исследований и отнести к какому-либо типу аутоиммунного гепатита или оверлап-синдрома. Примерно у 13% пациентов с криптогенным гепатитом есть признаки аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени или первичного склерозирующего холангита при отсутствии соответствующих антител. К неклассифицированным заболеваниям печени аутоиммунного происхождения относят также аутоиммунный холангит. В таблице представлены сходные и различные особенности криптогенного и аутоиммунного гепатитов.

Таким образом, если проанализировать выбор гепатопротектора на четвертом этапе (согласно алгоритму – рис.), то Эссенциале® Н/Эссенциале® форте Н эффективен при различной этиологии хронических гепатитов, а следовательно, может быть назначен даже в тех случаях, когда этиологию гепатита выявить не удалось.

Единственным исключением является аутоиммунный гепатит, когда предпочтительным гепатопротектором считают урсодезоксихолевую кислоту. Однако, учитывая соотношение «стоимость/эффективность», при отсутствии противопоказаний, а также антифибротический эффект EPL®, крайне низкую вероятность побочных эффектов, вполне обоснованным является назначение Эссенциале® Н/ Эссенциале® форте Н. Конечно, при серьезном подозрении на аутоиммунный генез гепатита основной эффект следует ожидать от кортикостероидов и цитостатиков. Больных с криптогенным гепатитом необходимо ограничивать от пациентов с криптогенным циррозом печени, которые нуждаются в симптоматическом лечении или трансплантации печени.

Лечение криптогенного гепатита – крайне сложная и ответственная задача. Так, криптогенный гепатит, как и любой другой, может прогрессировать в цирроз печени. Криптогенный цирроз печени диагностируют в 5-30% всех случаев этого заболевания, и он является показанием к трансплантации печени у 13-14% взрослых, внесенных в лист ожидания. Кроме того, криптогенный гепатит может быть причиной тяжелой печеночной недостаточности, и это также в ряде случаев является показанием к трансплантации печени.

В заключение приводим слова И. Гете: «Человек должен верить, что непонятное можно понять, – иначе он не стал бы размышлять о нем».

Список литературы находится в редакции.