

# Возможности оптимизации ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени: мнения ведущих украинских экспертов

По материалам XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины

Как известно, основными этиологическими факторами развития хронических заболеваний печени являются злоупотребление алкоголем, инфицирование вирусами гепатита С и В, а также ожирение и метаболический синдром (МС). Поэтому очевидно, что для снижения заболеваемости хроническими заболеваниями печени и смертности от их осложнений врачам необходимо активно имплементировать в клиническую практику современные профилактические и терапевтические стратегии, направленные на устранение влияния указанных факторов риска и предотвращение фибротических и цирротических изменений печени. Распространенность фиброза печени (ФП), согласно результатам опубликованного в этом году в авторитетном журнале *Lancet* систематического обзора 19 клинических исследований (в 11 из которых оценивались неинвазивные маркеры), у пациентов с хроническими заболеваниями печени варьирует в широких пределах – от 0,7 до 25,7% (R. Harris et al., 2017). При этом наиболее высокая частота выявления ФП закономерно отмечается в подгруппах пациентов с алкоголизмом, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сахарным диабетом 2-го типа. Цирроз печени (ЦП), согласно последним данным, ежегодно становится причиной смерти более чем 1 млн человек в мире (I.A. Rowe, 2017).

Значительное внимание рассмотрению современных подходов к профилактике, диагностике и лечению хронических заболеваний печени и их осложнений традиционно было уделено во время работы XIX Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Современные научные и практические достижения в гастроэнтерологии с позиций доказательной медицины», проходившей 6-7 апреля в г. Киеве. С докладами, посвященными важнейшим практическим аспектам современной гепатологии, выступили авторитетные отечественные ученые.



Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева осветила в своем выступлении такую актуальную и интересную проблему современной гепатологии, как ведение пациентов с нецирротическим фиброзом печени.

– Нецирротический фиброз печени (НФП) – это заболевание неопределенной этиологии, характеризующееся перипортальным фиброзом и вовлечением в патологический процесс малых и средних ветвей воротной вены, что приводит к развитию портальной гипертензии. Сегодня этот диагноз ставят крайне редко. Это обусловлено в первую очередь малой информированностью врачей о данном заболевании, и как следствие – недостаточно целенаправленным поиском его клинических симптомов.

Выделяют 5 основных этиологических факторов, приводящих к развитию НФП:

- 1) хронические инфекции;
- 2) воздействие лекарственных средств и токсинов;
- 3) тромбофилии;
- 4) иммунологические расстройства;
- 5) генетические нарушения.

Формирование ФП связано с бактериальным и вирусным влиянием, которое в итоге приводит к повреждению сосудистых стенок внутрипеченочных ветвей воротной вены с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в перипортальном пространстве. В развитии НФП большую роль играет воздействие лекарственных и химических веществ, в частности солей тяжелых металлов. При НФП также отмечаются нарушение иммунных функций и снижение клеточно-опосредованного иммунитета. На развитие заболевания оказывают влияние и генетически обусловленные факторы, которые приводят к деградации матричных белков соединительной ткани печени. Теория тромбофилии подтверждается высоким уровнем распространенности и заболеваемости тромбозом воротной вены у пациентов с НФП в странах Запада (С.Е. Eapen et al., 2011).

НФП прогрессирует медленно. Симптомы появляются лишь через 6-8 лет после начала формирования ФП. Даже после появления клинических симптомов (обычно это тяжесть в верхнем квадранте живота,

связанная с увеличением селезенки, на протяжении многих лет) болезнь долго протекает на фоне относительно удовлетворительного состояния (несмотря на периодические кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и развитие гиперспленизма). После наложения портокавального анастомоза кровотечения из варикозно расширенных вен надолго прекращаются, и наступает длительное клиническое улучшение.

Патологический процесс начинается в печени и системе воротной вены, но клинические симптомы развиваются в такой последовательности (J.S. Vajaj et al., 2001):

- значительное увеличение селезенки (спленомегалия);
- появление портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и кровотечения из них);
- развитие гиперспленизма (анемии, лейкопении, тромбоцитопении) и связанной с ним панцитопении;
- выявление гиперкоагуляции и аномалий функции тромбоцитов, снижения уровня фибриногена и агрегации тромбоцитов.

Следует подчеркнуть, что при НФП симптомы ЦП отсутствуют; функциональные пробы печени не изменены или изменены незначительно. Морфологических изменений нет, отмечается значительное повышение портального и селезеночного давления. Возможно периодическое появление незначительного асцита, который затем спонтанно исчезает. Уровень аланин- и аспаратаминотрансферазы, альбумина и международное нормализованное отношение у пациентов с НФП находятся в пределах референсных значений или незначительно от них отклоняются. Морфологическое исследование печени не выявляет ложных долек, что позволяет отличить НФП от ЦП.

В настоящее время стандартного лечения НФП не существует, поэтому в данной ситуации прибегают к антифибротической терапии средствами, замедляющими фиброгенез. К ним относятся:

- антиоксиданты (бетаин, глутатион, пробукол, N-ацетилцистеин);
- гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота, S-аденозилметионин, бетаргин, глутатион, эссенциальные фосфолипиды);
- средства, снижающие активность фактора некроза опухоли (пентоксифиллин, адипонектин, инфликсимаб).

В последние годы особое внимание привлекает возможность использования в гепатологии мощного естественного антиоксиданта глутатиона (Гепавал®), который оказывает влияние на различные звенья формирования ФП. Антифибротическое действие глутатиона реализуется благодаря двум основным механизмам: во-первых, он инактивирует свободные радикалы и продукты перекисного окисления в клетках печени, а во-вторых, подавляет индуцированные трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) фиброгенные эффекты, блокируя митоген-активируемые протеинкиназы (I. Shimizu et al., 2010).

В настоящее время доказано, что в условиях оксидативного стресса происходит истощение антиоксидантных систем, и прежде всего глутатиона – главного клеточного антиоксиданта человеческого организма. У пациентов с ЦП отмечается снижение концентрации активной формы глутатиона в ткани печени при одновременном увеличении содержания продуктов перекисного окисления липидов, что требует заместительной терапии глутатионом. Результаты исследований показывают, что ферментативная антиоксидантная система печени у пациентов с циррозом не сбалансирована: активность глутатионзависимой ферментной системы повышена на фоне истощения запасов глутатиона в клетках. При этом снижение способности удалять реактивные формы кислорода и свободные радикалы из тканей является одним из факторов, которые приводят к прогрессированию заболевания (H. Czczot et al., 2006).

НФП – заболевание с относительно доброкачественным течением. Выживаемость у пациентов, у которых можно контролировать кровотечения из варикозно расширенных вен, составляет 95-100% (R. Khanna, S.K. Sarin, 2014). Пациенты с НФП нуждаются в тщательном и регулярном наблюдении. На поздних стадиях заболевания возможно развитие таких осложнений, как печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия и гепатопульмональный синдром, которые рассматриваются как показания к трансплантации печени.



Заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак посвятил свой доклад новым возможностям применения гепатопротекторов в лечении патологии печени.

– Центральным звеном в развитии патологии печени является гепатоцит – основная клетка печеночной паренхимы. Отрицательное влияние на гепатоциты оказывают такие патогенные факторы, как вирусы, токсические вещества, метаболические нарушения и аутоиммунные процессы. И если для пациентов с вирусным гепатитом С разработана этиотропная терапия, способная оказывать, в том числе, патогенетическое воздействие на паренхиму печени (доказанное уменьшение воспаления, цитолиза и фиброза на фоне, например, интерферонотерапии или применения нуклеозидных аналогов), то в большинстве других случаев повреждения печеночной паренхимы на роль «спасителей» гепатоцитов сегодня претендуют гепатопротекторы.

В настоящее время к препаратам, улучшающим структурное и функциональное состояние печени, предъявляются следующие основные требования:

- способность защищать клетки печени от повреждения;

- способствование восстановлению мембраны гепатоцитов;
- сдерживание (устранение) процессов стеатоза;
- препятствование прогрессированию морфологической деструкции печени;
- отсутствие антагонистических взаимодействий с препаратами базисной терапии.

Критический анализ с точки зрения доказательной медицины показывает, что «идеального» гепатопротектора на сегодняшний день не существует. По химическому составу все гепатопротекторы можно разделить на следующие основные группы: препараты растительного происхождения; препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды; аминокислоты и их производные; препараты животного происхождения; витамины/антиоксиданты; комплексные препараты.

Поскольку при поражении печени нарушаются все ее функции, то целесообразно использовать комплексные лекарственные средства, которые оказывают влияние на все ключевые звенья патогенеза при различных повреждениях органа и при этом не вступают в антагонистические взаимодействия с препаратами базисной терапии. Именно таким препаратом является Гепадиф® – универсальный комбинированный гепатопротектор с синергическим действием на все звенья патогенеза заболеваний гепатобилиарной системы. В его состав входит 6 активных компонентов, каждый из которых оказывает эффективное фармакологическое действие. Так, карнитин (оротат и гидрохлорид) представляет собой «сжигатель» жира, который уменьшает его накопление в тканях и оказывает защитное действие при апоптозе. Также карнитин способствует снижению уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности в крови; оротовая кислота стимулирует репарацию печени. Антитоксическая фракция печени, которая также входит в состав препарата Гепадиф®, – это комплекс из 17 заменимых и незаменимых аминокислот для обеспечения таких детоксикационных биологических эффектов, как усиление детоксикационной функции гепатоцитов, активация метаболических ферментативных процессов в гепатоцитах, реализация собственного мощного детоксикационного действия и обезвреживание аммиака. Третий компонент препарата Гепадиф® – аденин – представляет собой эндогенный нуклеозид, который улучшает снабжение гепатоцитов кислородом за счет вазодилатации, а также оказывает выраженное цитопротективное, противовоспалительное и антифибротическое действие. Наконец, в состав препарата Гепадиф® входят 3 витамина группы В: цианкобаламин, пиридоксин и рибофлавин. Цианкобаламин участвует в образовании аминокислот и нуклеиновых кислот, необходим для эритропоэза и оказывает благоприятное воздействие на функции печени. Пиридоксин необходим для белкового обмена и трансметилирования аминокислот, принимает участие в обмене жиров и обеспечивает гипополипидемический эффект. Рибофлавин – «витамина роста» – необходим для реализации большинства окислительно-восстановительных процессов в организме.

Терапия препаратом Гепадиф® способствует устранению жировой инфильтрации печени, стабилизации мембран гепатоцитов и усилению детоксикационной функции органа. Также этот препарат оказывает противовоспалительное, гипополипидемическое, антифибротическое, анаболическое и регенераторное действие, способствует улучшению энергетического баланса, устранению внутрипеченочного холестаза, восполнению дефицита белков и снижению инсулинорезистентности. Показано, что применение в течение 3 мес комбинированного гепатопротектора, содержащего карнитин, антиоксидантную фракцию печени, аденин/аденозин и витамины группы В, сопровождается снижением уровня аланин- и аспартатаминотрансферазы, общего билирубина (С.У. Lim et al., 2010).

Гепадиф® выпускается в 2 лекарственных формах для внутривенного и перорального введения. Парентеральное введение препарата Гепадиф® показано при неотложных состояниях, требующих назначения детоксикационной терапии (интоксикационный синдром, острые отравления), а также развитии острого цитолиза гепатоцитов, острого мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов (в случаях острых гепатитов, острой печеночной недостаточности

при циррозе и других поражениях печени). В таких клинических случаях Гепадиф® вводят 1 р/сут внутривенно капельно, растворяя 1 флакон препарата в 400–500 мл 5% раствора глюкозы. Гепадиф® в форме капсул показан к применению при широком спектре хронических заболеваний, которые сопровождаются поражением гепатобилиарной системы (патология, в основе которой лежат нарушенные обменные процессы, а также заболевания, сопровождающиеся хроническим цитолизом гепатоцитов, хроническим мезенхимально-воспалительным и холестатическим синдромами). Таким пациентам Гепадиф® назначают внутрь по 2 капсулы 2–3 р/сут независимо от приема пищи.

Гепадиф® по праву может рассматриваться в качестве универсального гепатопротектора, оптимального для стартовой эмпирической терапии: на первом этапе осуществляют внутривенные инфузии препарата в течение 5–10 дней, на втором – применяют его в форме капсул в течение 4–6 недель. В ходе лечения возможно точечное усиление эффекта в зависимости от ведущего синдрома. В таком случае Гепадиф® можно назначать в комплексе с гепатопротекторами, имеющими другие механизмы действия. Так, при ведущем значении в клинической картине холестатического синдрома Гепадиф® можно комбинировать с препаратами УДХК, токсического поражения печени – с глутатионом (Гепавал®), патологии

мембран гепатоцитов – с эссенциальными фосфолипидами.

Конкретные рекомендуемые алгоритмы выбора гепатопротекторов в первую очередь определяются установлением этиологического фактора, вызвавшего поражение печени. Так, при вирусных поражениях печени, когда проведение противовирусной терапии в силу тех или иных причин невозможно, назначают Гепадиф® курсом не менее 6 мес. В случае наличия выраженного стеатоза печени при вирусном гепатите С целесообразно применение препарата Гепадиф® до разрешения процесса. Пациентам с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с МС, назначают терапию препаратом Гепадиф® курсом не менее 3 мес. Для достижения антифибротического эффекта Гепадиф® применяют курсом не менее 6 мес.

Таким образом, терапию диффузных заболеваний печени целесообразно начинать со «стартовых» гепатопротекторов, купирующих выявленные симптомы, что дает возможность параллельно проводить целевое обследование пациентов. Новые возможности открываются при использовании препарата Гепадиф® – комплексного универсального гепатопротектора для стартовой эмпирической терапии.

Подготовила Елена Терещенко



# ГЕПАВАЛ

L-глутатион

**Гепатопротектор  
с мощным антиоксидантным  
и детоксикационным  
действием**

Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Информация не является рекламой для потребителей.

**Краткая информация о применении Гепавала.**  
Состав: 1 капсула содержит:  
основное вещество: L - глутатион - 250 мг;  
вспомогательные вещества: лактоза, магния стеарат (Е 470), двуокись кремния (Е 551);  
оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (Е 171), оксиды железа - черного, красного и желтого (Е 172). В упаковке 30 капсул.  
**Рекомендации по применению:** по рекомендации врача в качестве добавки диетической к рациона питания для восстановления уровня содержания L - глутатиона – важнейшего компонента систем антиоксидантной защиты и детоксикации организма:  
– при нарушениях функции печени различного происхождения вследствие накопления свободных радикалов и перекисных соединений, проявлений токсического действия и неконтролируемого употребления лекарственных средств, отравлениях токсич-

ными элементами, пестицидами, алкоголем, фотохимическими продуктами смога;  
– при повышенных физических нагрузках, снижении функциональной активности антиоксидантной системы вследствие старения организма;  
– в зимне-весенний период при обеднении рациона питания антиоксидантами, а также при избыточном потреблении жиров и углеводов с одновременным уменьшением их расходов;  
– вследствие действия неблагоприятных физических факторов (радиационное, электромагнитное и ультрафиолетовое излучение).

**Способ применения и рекомендованная суточная доза:** взрослым независимо от приема пищи по 1–2 капсулы в сутки в течение 30 дней. При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

**Противопоказания:** индивидуальная чувствительность к компонентам, беременность и период лактации.  
**Питательная (пищевая) и энергетическая ценность (калорийность)** на 100 г добавки диетической: белки - 70,47 г, углеводы - 26,51 г, жиры - 0,07 г; 388,5 ккал/1625, 5 кДж.  
**Название, адрес и телефон производителя:**  
ООО «ВАЛАРИН ФАРМА», Украина, 08130, Киевская область, Киево - Святошинский р-н, с. Чайки, ул. Грушевского, 60, тел.: +38 (044) 454-72-92; факс: +38 (044) 454-72-97; E-mail: info@valartin.com  
ТУ У 10.8-38466809-001:2013.  
**Не является лекарственным средством.**  
За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Валартин Фарма», Киев, ул. М.Котельникова, 1, оф.96.