

Внутрипеченочный холестаз: от патогенеза до лечения

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Внутрипеченочный холестаз характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и обструкции внепеченочного билиарного тракта. Внутрипеченочный холестаз обусловлен либо нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов, либо повреждением внутрипеченочных протоков, либо сочетанием указанных факторов.

Нарушения пассажа желчи от гепатоцита к двенадцатиперстной кишке могут быть обусловлены многочисленными причинами, врожденными и приобретенными, обратимыми и необратимыми.

При холестазе наблюдаются уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот — ЖК), накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях, задержку компонентов желчи в крови (ЖК, липидов, билирубина). Длительно сохраняющийся холестаз приводит к развитию билиарного цирроза.

Холестаз оказывает повреждающее действие как на канальцевый эпителий, так и на гепатоциты. Накопление компонентов желчи внутри гепатоцита может быть связано с дефектом транспортера или с торможением его функции при внепеченочном холестазе по принципу отрицательной обратной связи. Компоненты желчи (гидрофобные ЖК, билирубин, холестерин) оказывают токсическое действие на гепатоцит, в частности на его митохондрии, прямо или опосредованно блокируя дыхательный цикл и окисление жирных кислот. Результатом является не только дальнейшее нарушение функции гепатоцита, но и стимуляция процессов перекисного окисления липидов, что ведет к повреждению клетки.

Последствия холестаза для желчевыводящих путей обусловлены, с одной стороны, повышением давления в просвете канальцев, а с другой — повреждающим детергентным действием гидрофобных ЖК. Застой желчи в протоках на всех уровнях приводит к их пролиферации. В результате этих процессов локально повышается продукция факторов роста (в том числе трансформирующего фактора роста β), и ряда провоспалительных цитокинов, которые стимулируют мезенхимальные клетки, синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса, что в конечном итоге приводит к фиброзу.

Механизмы развития синдрома внутрипеченочного холестаза многофакторны: в основном преобладают гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, которые могут быть обусловлены вирусным, алкогольным, лекарственным, токсическим поражениями, метаболическими нарушениями (доброкачественный возвратный

внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, α_1 -недостаточность), хромосомными нарушениями (трисомия по 13-й, 17/18-й хромосоме). Генетическая предрасположенность к холестазу проявляется особенностями биотрансформации ксенобиотиков в печени при изменениях со стороны гена *ABCB4*, кодирующего каналикулярный выводной насос. Мутации и полиморфизм генов часто являются предпосылкой манифестации холестаза при действии экзогенных ксенобиотиков.

В основе формирования клинических проявлений холестаза лежат три фактора: избыточное поступление элементов желчи в кровь, уменьшение или отсутствие желчи в кишечнике, воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и канальцы.

Различают внутри- и внепеченочный холестаз. При внутрипеченочном холестазе выделяют внутриклеточную, внутриканальцевую и смешанную формы. Кроме того, различают острый и хронический холестаз, а также желтушную и безжелтушную его формы.

Существует несколько форм холестаза. Парциальный характеризуется уменьшением объема секретируемой желчи, диссоциированный связан с задержкой только отдельных компонентов желчи (на ранних стадиях первичного неструктурного холангита в сыворотке крови повышается содержание только ЖК и активности щелочной фосфатазы (ЩФ), в то время как уровень билирубина, холестерина, фосфолипидов остается в норме); тотальный связан с нарушением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку.

Этиопатогенез холестаза

Этиология и патогенез внутрипеченочного холестаза довольно многообразны. В патогенезе развития холестаза наибольшее значение придают повреждению секреторного аппарата печеночных клеток и желчных канальцев, при котором происходит нарушение секреции желчи, реабсорбции и секреции жидкости и электролитов в желчных канальцах.

Причинами холестаза могут быть нарушения функции транспортных систем гепатоцита. ЖК поступают в гепатоцит

через базолатеральную мембрану с помощью специализированных транспортных систем. Конъюгированные ЖК проникают в гепатоцит при участии Na-зависимого трансмембранного котранспортера (Na-Taurocholate Cotransporting Protein — NTCP), а неконъюгированные — преимущественно при участии транспортера органических анионов (Organic Anion Transport Protein — OATP). В просвет желчного капилляра ЖК секретируются при участии аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимого механизма, транспортера BSEP (Bile Salt Exporter Pump). Ряд транспортеров, объединенных в так называемую АТФ-зависимую «кассету» (ABC — ATP-Binding Cassette), обеспечивает активный транспорт других компонентов желчи. Важно, что работа транспортеров регулируется по принципу отрицательной обратной связи, а потому при повышении концентрации ЖК в протоках их экскреция из гепатоцита замедляется или прекращается.

Нарушение функции такого индивидуального переносчика ЖК, как BSEP, может служить причиной развития холестаза. В то же время относительная сохранность экспрессии данного транспортера при холестазе, возможно, защищает печень от повреждения, вызванного задержкой ЖК в организме (Frezza M., 1993; Nei S. et al., 2002; Харченко Н.В. и соавт., 2010).

В развитии холестаза важная роль отводится ЖК, обладающим выраженными поверхностноактивными свойствами. ЖК вызывают повреждение клеток печени и усиливают холестаз. Их токсичность зависит от степени липофильности (и, соответственно, гидрофобности). К гепатотоксичным ЖК относят хенодезоксихолевую (первичную ЖК, синтезирующуюся в печени), а также литохолевую и дезоксихолевую кислоты (вторичные кислоты, образующиеся в кишечнике из первичных под действием бактерий).

Под влиянием ЖК отмечают повреждение мембран митохондрий, что приводит к снижению синтеза АТФ, повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , стимуляции кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита. ЖК вызывают апоптоз гепатоцитов, aberrantную экспрессию антигенов Human Leucocyte Antigen (HLA) I класса на гепато-

цитах и HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, что может быть фактором развития аутоиммунных реакций против гепатоцитов и эпителия желчных протоков.

Состав и текучесть плазматических мембран гепатоцитов также оказывают влияние на активность ферментов и рецепторов гепатобилиарной транспортной системы. Сниженная текучесть мембраны обычно связана с повышенным содержанием холестерина, что характерно при лекарственном холестазае (при воздействии эстрогенов, анаболических стероидов).

Многие холестатические заболевания печени связаны с глубокими нарушениями цитоскелета гепатоцитов, в том числе с разрушением микротрубочек, увеличением числа промежуточных филаментов, разрушением микрофиламентов в периканаликкулярной зоне гепатоцитов. Разрушение цитоскелета гепатоцитов под воздействием вирусов, цитокинов приводит к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также может служить причиной повышенной проницаемости межклеточных плотных контактов и приводит к обратному току желчи в синусоиды.

Другим механизмом развития интра-лобулярного холестаза является нарушение внутриклеточного транспорта везикул, зависящего от состояния микротрубочек. Подавление движения везикул ведет к сокращению количества функционирующих транспортеров на каналикулярной мембране, способствуя развитию холестаза.

В развитии холестаза огромная роль принадлежит детергентному действию ЖК, накопление которых приводит к повреждению клеточных мембран, накоплению цитозольного Ca^{2+} , активации внутриклеточных гидролаз и некрозу гепатоцитов. ЖК ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброгенез, индуцируют экспрессию HLA III класса, предрасполагая к развитию аутоиммунных повреждений. Кроме того, ЖК способствуют накоплению свободных радикалов, которые, в свою очередь, запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия.

Морфологически холестаза представляет собой накопление компонентов желчи, холестерина, фосфолипидов, меди, металлопротеинов в гепатоцитах, желчных протоках. Персистирующий холестаза с сопутствующим воспалением и соответствующей реакцией соединительной ткани ведет к необратимому холестазау, а в дальнейшем (через несколько месяцев или лет) — к развитию билиарного фиброза и первичного или вторичного билиарного цирроза.

Клинические проявления внутрипеченочного холестаза

В основе формирования клинических симптомов лежат три фактора: избыточное поступление желчи в кровь и ткани; уменьшение количества или отсутствие

желчи в кишечнике; воздействие компонентов желчи и ее токсических метаболитов на печеночные клетки и каналцы.

Выраженность клинических симптомов внутрипеченочного холестаза зависит от тяжести основного заболевания, нарушения экскреторной функции гепатоцитов, печеночно-клеточной недостаточности.

Ведущими клиническими проявлениями холестаза являются кожный зуд и нарушение всасывания. Зуд долгое время остается единственным признаком болезни, часто нераспознанным. Зуд усиливается ночью, более выражен в холодное время года, носит мучительный характер, на теле пациента появляются множественные следы расчесов. Кожный зуд обусловлен избыточной концентрацией пруритогенов в крови, усилением нейротрансмиссии, дисбалансом эндогенных опиоидных пептидов, в меньшей степени — холинергией. Желтуха — более поздний синдром холестаза, не всегда сопутствующий ему. Желтуха может быть следствием рефлюкса билирубина из канальцев в кровь или транспорта билирубина через синусоидальную мембрану, а также в ряде случаев возникает в результате метаболической дисфункции гепатоцитов.

Дефицит желчи приводит к нарушению пищеварения и абсорбции пищевых жиров. У больного развиваются метеоризм, снижение аппетита, непереносимость жирной пищи, тошнота и рвота, обесцвечивание кала. Стеаторея обусловлена недостаточным содержанием в просвете кишечника солей ЖК, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов А, D, К, Е, и соответствует выраженности желтухи. Отсутствует адекватное мицеллярное растворение липидов, при этом стул становится жидким, слабоокрашенным, объемным, зловонным. По цвету кала можно судить о динамике обструкции желчных путей (полной, интермиттирующей, разрешающейся) (Подымова С.Д., 2010; Голованова Е.В., Петраков А.В., 2011).

Билиарная стеаторея характеризуется значительным скоплением каловых масс (>200 г) и увеличением экскреции жира (>7 г/сут). Это состояние коррелирует с тяжестью холестаза. Стеаторея сопровождается диареей, потерей жидкости, электролитов, жирорастворимых витаминов. Стеаторея и диарея приводят к развитию синдрома мальабсорбции и последующему снижению массы тела. Развивается дефицит витаминов А, D, Е и К. У 50% больных выявляют признаки остеопороза или остеомаляции.

При холестазае нарушена элиминация эндотоксинов, вследствие чего нарушается функция почек. В отличие от больных с гепатоцеллюлярным заболеванием, слабость и утомляемость при этом нехарактерны.

При объективном исследовании печени, как правило, увеличена, с гладким краем, уплотнена, безболезненна, спленомегалия нехарактерна, если нет билиарного цирроза и портальной гипертензии, кал обесцвечен.

При длительном холестазае снижается уровень витамина А в сыворотке крови вследствие нарушения всасывания; процесс накопления витамина в печени не нарушен. При истощении печеночных запасов витамина А наступает нарушение адаптации глаза к темноте («куриная слепота»). Может развиваться также дефицит витамина D, приводящий к остеомаляции. В большей части случаев печеночная остеомаляция представлена остеопорозом. Также при холестазае наблюдается нарушение обмена меди, способствующее процессам коллагеногенеза. У здорового человека около 80% всасываемой меди в кишечнике экскретируется с желчью и выводится с калом.

Печеночно-клеточная недостаточность развивается медленно, функция печени при холестазае долгое время остается сохранной. Печеночная недостаточность присоединяется при длительности желтухи 3–5 лет; об этом свидетельствуют быстрое нарастание желтухи, появление асцита, отеков, снижение уровня альбумина в сыворотке крови. Кожный зуд уменьшается, кровоточивость не поддается лечению парентеральным введением витамина К. В терминальной стадии развивается печеночная энцефалопатия.

В крови отмечают повышение содержания прямого билирубина, холестерина, конъюгированных ЖК, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), активности (ЩФ). ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидаза, лейциламинопептидаза (ЛАП) рассматриваются как ферменты холестаза, если повышение их уровня значительно превосходит активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза — АлАТ, аспарагинаминотрансфераза — АсАТ). Повышение уровня ЩФ и ГГТП связано с их высвобождением из каналикулярной мембраны под действием ЖК и с повышением их последующего синтеза.

Также в сыворотке крови повышается уровень всех компонентов желчи в результате нарушения ее экскреции. Повышен уровень сывороточных липопротеинов (ЛП) в основном за счет ЛП низкой плотности. Концентрация ЛП высокой плотности снижена. Уровень альбумина и глобулинов при остром холестазае не меняется. С развитием билиарного цирроза уровень альбумина сыворотки крови может снижаться.

Алгоритм диагностического обследования

При внутрипеченочном холестазае выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) в реальном времени, позволяющее разграничить холестаза с расширенными и нерасширенными протоками. При УЗИ в случае внутрипеченочного холестаза возможно повышение эхогенности стенок внутрипеченочных желчных протоков, сужение их просвета. При выявлении расширения протоков необходимо проведение холангиографии. При отсутствии ультразвуковых признаков расширения желчных протоков ход дальнейшего обследова-

дования определяется клиническими данными. При подозрении на поражение протоков (камни или первичный склерозирующий холангит) выполняют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ). Если при холангиографии патологические изменения отсутствуют, следует обсудить возможность биопсии печени.

При невозможности ретроградного заполнения желчных путей используется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). Оба метода (ЭРХПГ и ЧЧХГ) позволяют дренировать желчные пути при их обструкции, однако при эндоскопическом подходе отмечают меньшую частоту осложнений. Кроме того, при ЭРХПГ возможно проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии для удаления камней.

Компьютерная томография обладает чувствительностью 74–96% и специфичностью 90–94% в диагностике холестаза. В сложных случаях выполняется магнитно-резонансная холангиография (МРХ). Если данные МРХ не позволяют идентифицировать причину холестаза, необходимо провести ЭРХПГ, а если это технически невозможно — позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Если результаты предшествующего диагностического поиска неоднозначны, выполняют биопсию печени; однако гистологическое исследование не всегда позволяет надежно отличить внутри- и внепеченочный холестаз.

Терапия внутрипеченочного холестаза

Диетические рекомендации при внутрипеченочном холестазе включают адекватный прием белка, уменьшение потребления нейтрального жира с пищей <40 г/сут, употребление маргарина, содержащих триглицериды со средней длиной цепи, >40 г/сут, восполнение дефицита жирорастворимых витаминов перорально: А (25 000 МЕ/сут), D (400–4000 МЕ/сут), Е (200 мг/сут) и К (10 мг/сут), кальция (1 г/сут), а также электролитов и цинка.

Патогенетически обоснованным при внутрипеченочном холестазе является назначение адеметионина (препарата Гептрал® (Heptral®) производства компании «Абботт Лабораториз С.А.» (Abbott Lab), США), обладающего широким спектром терапевтического действия на организм.

Адеметионин (S-аденозилметионин) — природное вещество, производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и АТФ. Ежедневно из аденозина и метионина с участием фермента S-аденозилметилсинтетазы синтезируется 8 г эндогенного адеметионина (Юрьев К.Л., 2011). Необходимость метионина как незаменимой аминокислоты для животных и человека обусловлена прежде всего его уникальным свойством донатора лабильных метильных групп. Однако фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования является не свободный

метионин, а его производное — адеметионин, который поэтому еще называют активным метионином. Адеметионин есть во всех живых тканях организма, его химическое строение впервые было представлено G.L. Cantoni в 1952 г. Десятилетия интенсивных исследований биохимической и молекулярной роли адеметионина в клеточном метаболизме создали мощную научную базу для дальнейших клинических исследований.

На сегодня наиболее изученными областями терапевтического применения адеметионина являются заболевания печени, депрессия и остеоартроз (Hardy M. et al., 2002).

Возможность терапевтического применения адеметионина при болезнях печени обосновывают две базовые концепции (Lieber C.S., 2002; Lieber C.S., Packer L., 2002). Во-первых, это давно установленное и хорошо известное положение о том, что ряд питательных веществ (нутриентов) являются эссенциальными (незаменимыми) по той причине, что не синтезируются эндогенно в организме человека и поэтому должны поступать извне с пищей. Классический тому пример — 9 незаменимых аминокислот, которые должны быть обязательным компонентом рациона любого человека. Незаменимой аминокислотой является и метионин, которым богаты молочные продукты (твердый сыр, творог), мясо, рыба, яйца, бобовые, гречневая крупа, пшено. При заболеваниях печени необходимо дополнительно использовать ряд эссенциальных нутриентов, в частности метионин, который прежде чем выполнять свои биологические функции, должен быть активирован и преобразован в адеметионин. Этот процесс часто нарушается при различных заболеваниях печени (вследствие нарушения функции ферментов, задействованных в процессе активации метионина) и, как оказалось, не может быть компенсирован просто путем дополнительного приема метионина с пищей. В экспериментальном исследовании J.D. Finkelstein, J.J. Martin (1986) показано, что даже 7-кратное повышение содержания метионина в рационе не оказывает существенного влияния на содержание внутрипеченочного адеметионина. Таким образом, увеличение количества метионина в рационе может не принести желаемого терапевтического результата, а в ряде случаев даже стать причиной интоксикации (Lieber C.S., 2002).

В таких случаях адеметионин приобретает ключевую роль в нормальном функционировании клетки в патологических условиях и становится эссенциальным нутриентом (вместо метионина), или так называемым супернутриентом, то есть активированным нутриентом, способным обеспечить запросы организма в случаях, когда его эндогенный синтез из поступающего с пищей предшественника (метионина) становится недостаточным из-за нарушения активации вследствие патологического процесса (в том числе и внутрипеченочного холестаза).

Гепатопротекторное действие адеметионина

В основе гепатопротекторного действия адеметионина лежит его незаменимое участие в жизненно важных биохимических реакциях трансметилирования, транссульфирования, аминопропилирования, а также влияние на обмен оксида азота и цитокиновый баланс (Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., 2007; Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., 2010; Юрьев К.Л., 2011).

В печени происходит 85% всех реакций трансметилирования в организме. Реакции трансметилирования — важный этап синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет значительную роль в синтезе желчи. При внутрипеченочном холестазе снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в печени холестерина ведет к нарушению функционирования мембраноассоциированных белковых транспортных систем гепатоцитов. При этом адеметионин, выступая либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов, повышает подвижность мембран и увеличивает их поляризацию, что ведет к улучшению функционирования транспортных систем ЖК, в частности Na⁺/K⁺-АТФазного насоса.

Адеметионин, являясь донором метильной группы, принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина. Для понимания механизма его защитного действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на 1/3 (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатидилхолином. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клетки, стимулируют активность различных ферментных систем.

Нарушение транссульфирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона, характерный для хронических заболеваний печени, снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных ксенобиотиков. Кроме того, адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Такой метаболит адеметионина, как таурин, также играет важную роль в детоксицирующей функции печени, будучи вовлечен в конъюгацию ЖК. Поскольку конъюгирование таурина с ЖК способствует повышению растворимости последних, снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных ЖК в клетках печени. Повышенная концентрация гидрофобных ЖК запускает цепь биохимических процессов, конечным итогом которых является гибель гепатоцитов и холангиоцитов посредством апоптоза (Hardy M. et al., 2002; Голованова Е.В., Петраков А.В., 2011).

Детоксикация ЖК происходит также путем их непосредственного сульфурования. Сульфурованные ЖК способны защитить мембраны клеток от разрушительного действия несульфурованных ЖК, которые в высоких концентрациях присутствуют в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазае.

Реакции аминопропилирования являются третьим адеметионинзависимым биохимическим путем: аминопропилильная группа переносится к полиаминам типа путресцина, спермина и спермидина, которые играют важную роль в структурах рибосом, пролиферации и регенерации гепатоцитов, обладают противовоспалительными и анельгезирующими свойствами (Hardy M. et al., 2002; Подымова С.Д., 2010; Голованова Е.В., Петраков А.В., 2011; Юрьев К.Л., 2011).

Помимо этого, адеметионин, влияя на обмен оксида азота (NO), уменьшает выработку индуцибельной NO-синтетазы, снижает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО)- α , стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливает синтез физиологического антагониста ФНО- α — интерлейкина-10, обладает антиапоптозным действием на нормальные гепатоциты и проапоптозным — на поврежденные (Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., 2007; Ивашкин В.Т., Буевров А.О., 2010).

Основные метаболические пути адеметионина представлены на рисунке.

Согласно современным представлениям Гептрал® следует назначать в адекватных дозах — не менее 1600 мг/сут. При внутрипеченочном холестазае препарат назначается в дозе 800 мг первые 14 сут внутривенно, затем в дозе 1600 мг перорально на протяжении 1 мес, при необходимости — 2 мес.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об антиоксидантном и детоксицирующем действии адеметионина, а также об ускорении под его влиянием регенерации печеночной ткани и замедлении развития фиброза и апоптоза гепатоцитов (Boyer J.L., 2001; Elferink R., 2003; Подымова С.Д., 2010; Харченко Н.В. и соавт., 2010).

Почти за 4 десятилетия терапевтического применения адеметионина накопилось достаточно большое количество результатов плацебо-контролируемых мультицентровых клинических исследований его эффективности при патологии печени, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. В самый первый метаанализ были включены результаты 6 контролируемых испытаний адеметионина при внутрипеченочном холестазае у пациентов с различными заболеваниями печени и у беременных (Finkelstein J.D., Martin J.J., 1986; Frezza M., 1993; Fiorelli G., 1999).

Терапевтический эффект адеметионина через 15–30 дней лечения статистически значимо превышал таковой плацебо в отношении следующих исходов: полное прекращение кожного зуда (77,6% против 27,8%, $p < 0,00001$); полная нормализация или улучшение на 50% уровня общего билирубина в сыворотке крови (65,2% против 28,6%, $p < 0,00001$); полная нормализация или улучшение на 50% уровня связанного (прямого) билирубина в сыворотке крови (52,3% против 27,7%, $p < 0,00001$); полная нормализация или улучшение на 50% уровня АлАТ (52,4% против 20%, $p < 0,00001$); полная нормализация или улучшение на 50% активности ГГТП (42,9% против 18,1%, $p < 0,00001$); полная нормализация или улучшение на 50% активности ЩФ (24,1% против 12,5%, $p < 0,01$) (Frezza M., 1993). Подводя итоги метаанализа, авторы отметили симптоматический характер терапевтического эффекта адеметионина и рекомендовали дальнейшее изучение его влияния на клинические исходы — течение болезни и выживаемость пациентов.

Получены убедительные доказательства эффективности и безопасности адеметионина при внутрипеченочном холестазае, который представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени (в период беременности, при остром и хроническом гепатите различной этиологии, циррозе печени). При этом бльшая эффективность по сравнению с плацебо продемонстрирована в отношении симп-

томов (кожный зуд, утомляемость и др.) и биохимических параметров (билирубин, трансаминазы и т.д.) (Finkelstein J.D., Martin J.J., 1986; Юрьев К.Л., 2011).

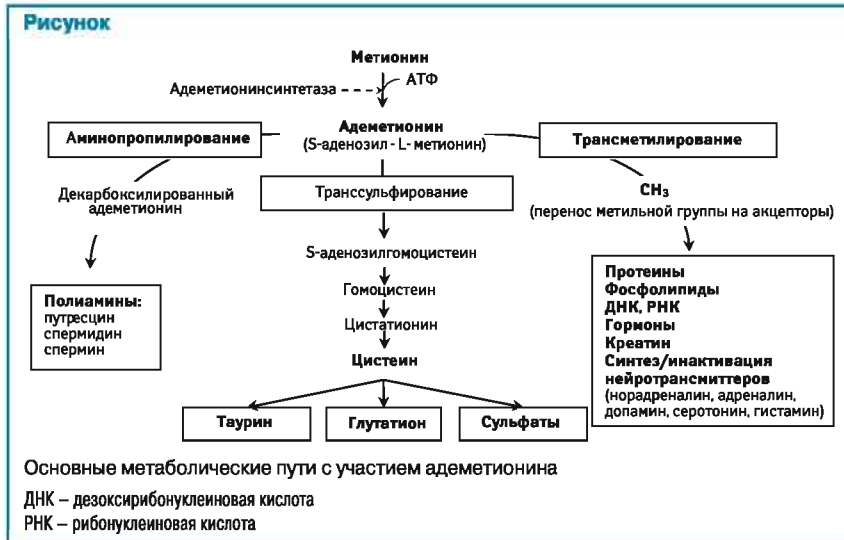
В современном клиническом руководстве Европейской ассоциации по изучению печени, посвященном лечению холестатических заболеваний печени, предусмотрено применение адеметионина при внутрипеченочном холестазае беременных в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в случае недостаточной эффективности последней при применении в качестве монотерапии. Подтвержденное многообразие метаболических эффектов препарата позволяет с успехом применять Гептрал® у больных с внутрипеченочным холестазаем вне зависимости от его этиологии (Юрьев К.Л., 2011). При лечении препаратом отмечается быстрая и клинически значимая редукция синдрома холестаза, цитолиза, астении, повышается уровень эндогенной антиоксидантной защиты, нормализуется липидный спектр, достоверно уменьшается выраженность гиперхолестеринемии, что способствует повышению качества жизни пациентов и их социальной адаптации.

Гептрал® обладает высоким уровнем безопасности, практически не имеет побочных действий, эффекта кумуляции в организме и нежелательных взаимодействий с другими средствами. Средняя частота возникновения побочных эффектов при внутривенном и внутримышечном введении составила 2,7 и 5,6% соответственно. Пероральный прием препарата вызывал побочные эффекты у 13,8% больных, что почти не отличалось от группы плацебо (10,8%). К ним относились тошнота, переходящая бессонница, изжога, диарея, головная боль; при этом перечисленные симптомы не стали причиной прекращения лечения (Frezza M. et al., 1987; Звягинцева Т.Д., 2009).

G. Manzillo и соавторы (1992), анализируя результаты лечения 420 пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза из 12 итальянских медицинских центров в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, пришли к следующим выводам. Применение адеметионина в дозе 800 мг внутривенно в течение 2 нед и затем в дозе 1600 мг перорально в течение 8 нед привело к ответу на терапию у 60% больных, получавших препарат, и у 34% больных, принимавших плацебо. Кожный зуд уменьшился у 77,6% больных, лечившихся адеметионином, по сравнению с 27,8% в группе плацебо. Важно подчеркнуть, что в исследовании не включали больных, злоупотреблявших алкоголем, получавших противовирусную или гормональную терапию или другие препараты для лечения заболеваний печени.

В контролируемом открытом испытании (Fiorelli G., 1999) 640 пациентов с внутрипеченочным холестазаем как осложнением хронических заболеваний печени (цирроз — 309 больных, хрониче-

Рисунок



ский вирусный гепатит — 190, первичный билиарный цирроз — 16, первичный склерозирующий холангит — 14) получали адеметионин по одной из двух схем: по 500 мг ежедневно внутримышечно или по 800 мг/сут внутривенно в течение 15 сут. После 7 сут лечения ответная реакция со стороны уровня билирубина и активности ЩФ была выявлена у 39% пациентов, получавших препарат внутримышечно, и у 43% больных, которым препарат вводили внутривенно. В конце лечения ответная реакция выявлена соответственно у 61 и 62% больных. Зуд уменьшился или исчез у 74% пациентов при внутримышечном введении препарата и у 69% больных при внутривенном введении; уменьшилась или исчезла усталость соответственно у 72 и 69% больных. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности краткосрочного лечения адеметионином больных с внутрипеченочным холестазом на фоне хронических заболеваний печени, причем обе схемы введения препарата давали хорошую ответную реакцию.

Применение адеметионина целесообразно для купирования синдрома внутрипеченочного холестаза, развивающегося у больных хроническим гепатитом С на фоне терапии рофероном А. Устранение холестаза у этих пациентов позволило провести полноценный курс интерферонотерапии (Adachi Y. et al., 1986). В другом контролируемом рандомизированном исследовании сравнительной эффективности урсодезоксихолевой кислоты и адеметионина у 46 пациенток пришли к выводу об одинаковой эффективности обоих препаратов в отношении кожного зуда (Ropscaglia N. et al., 2004).

Эффективность препарата при внутрипеченочном холестазе беременных была подтверждена результатами метаанализа 8 исследований. Эффективность внутривенного введения адеметионина по сравнению с плацебо при холестазе беременных изучена в двух плацебо-контролируемых исследованиях, включавших соответственно 18 и 30 женщин. Дозы адеметионина составляли 200 и 800 мг/сут на протяжении 20 сут. В группе, где применяли более высокую дозу препарата, отмечали значительную редукцию зуда, уровней сывороточного конъюгированного билирубина, желчных солей, щелочной фосфатазы и трансаминаз. В другой группе показатели были относительно стабильными, в то время как в группе плацебо все вышеозначенные параметры ухудшались. Открытое исследование внутривенного введения адеметионина в дозе 800 мг у 55 женщин с холестазом беременных также продемонстрировало положительную динамику во всех случаях: редукция кожного зуда достигнута у 15 пациенток, полное исчезновение — у 40. Клиническое улучшение сопровождалось нормализацией биохимических показателей (Ribalta J. et al., 1991; Kondrackiene J., Kupcinskas L., 2008). У большинства больных с внутрипеченочным холестазом

уменьшается степень выраженности кожного зуда и биохимических критериев внутрипеченочного холестаза — уровня прямого билирубина, активности ГТПП и ЩФ, что связано с антихолестатическим эффектом Гептрала. На фоне лечения выявлена также положительная динамика в выраженности синдрома цитолиза (Подымова С.Д., 2010).

Таким образом, многолетний опыт успешного применения препарата Гептрал® в лечении внутрипеченочного холестаза различного генеза подтверждает целесообразность введения препарата в широкую клиническую практику.

Выводы

1. Адеметионин является производным незаменимой аминокислоты метионина и играет ключевую роль во всех метаболических процессах, протекающих в организме.

2. Многочисленные клинические исследования и собственные наблюдения свидетельствуют о патогенетической обоснованности и терапевтической эффективности Гептрала в лечении пациентов с внутрипеченочным холестазом.

4. При применении препарата Гептрал® отмечают быструю и клинически значимую редукцию синдромов холестаза, цитолиза, астении, повышение уровня эндогенной антиоксидантной защиты, нормализацию липидного спектра, достоверное уменьшение выраженности гиперхолестеринемии, что способствует повышению качества жизни пациентов и их социальной адаптации.

5. Гептрал® обладает высоким уровнем безопасности, практически не имеет побочных действий, эффекта кумуляции в организме и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами.

6. Гептрал® следует назначать в адекватных дозах — не менее 1600 мг/сут.

7. Эффективность препарата не снижается при проведении повторных курсов лечения.

Список использованной литературы

Голованова Е.В., Петраков А.В. (2011) Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. Тер. архив, 2: 33–39.

Звягинцева Т.Д. (2009) Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 12(1): 32–33.

Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. (2010) Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 2: 3–4.

Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н. (2007) Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2: 28–34.

Подымова С.Д. (2010) Возможности клинического использования адеметионина у больных

с заболеваниями печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, 3: 3–9.

Харченко Н.В., Бабак О.Я., Ардаская М.Д. и др. (2010) Основные положения клинических рекомендаций Европейской ассоциации по диагностике, лечению и профилактике холестатических заболеваний печени. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 2: 7–8.

Юрьев К.Л. (2011) Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. Укр. мед. часопис, 3(83): 8–15.

Adachi Y., Nanno T., Kanbe A. et al. (1986) The effects of S-adenosylmethionine on intrahepatic cholestasis. Japanese Archives of Internal Medicine, 33(6): 185–192.

Boyer J.L. (2001) Advancing the bileology of cholestatic liver disease. Hepatology, 33(3): 758–759.

Elferink R. (2003) Cholestasis. Gut, 52 (suppl. II): 42–48.

Finkelstein J.D., Martin J.J. (1986) Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. J. Biol. Chem., 261(4): 1582–1587.

Fiorelli G. (1999) S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. Curr. Ther. Res., 60(6): 122–128.

Frezza M. (1993) A meta-analysis of therapeutic trials with adefmetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. Ann. Ital. Med. Int., 8(Suppl.): 48–51.

Frezza M., Di Padova C.; Italian Study Group for SAME in Liver Disease (1987) Multicenter placebo controlled clinical trial of intravenous and oral S-adenosylmethionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease. In: 38th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Chicago, Illinois, USA, October 25–28, 1987. Hepatology (Baltimore), 7(5): 1105.

Hardy M., Coulter I., Morton S.C. et al. (2002) S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Evidence Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002 (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36942/).

Kondrackiene J., Kupcinskas L. (2008) Intrahepatic cholestasis of pregnancy—current achievements and unsolved problems. World J. Gastroenterol., 14 (28): 5781–5788.

Lieber C.S. (2002) S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1183S–1187S (www.ajcn.org/content/76/5/1183S.long).

Lieber C.S., Packer L. (2002) S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects — an introduction. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1148S–1150S.

Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C. et al. (1992) Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease. Drug Invest., 4(Suppl. 4): 90–100.

Nei S., Signorelli S., Sterna D. et al. (2002) The role of adenomethionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis. Clin. Drug Invest., 22: 191–195.

Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C. et al. (1991) S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. Hepatology, 13(6): 1084–1089.

Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. (2004) A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG, 111(1): 17–21.