

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Возможности применения адеметионина в комплексной терапии при вирусном гепатите С

Проблема резистентности вируса гепатита С (особенно генотипа 1) к стандартной терапии остро стоит во всем мире. Даже при условии применения новейшей трехкомпонентной схемы лечения (пегилированный интерферон α + рибавирин + ингибиторы протеазы), устойчивый вирусологический ответ достигается лишь в 63–66% случаев. Одним из средств, способных снизить устойчивость вируса, является адеметионин, который препятствует угнетению вирусом гепатита С каскадов сигнальной системы интерферона. Предварительные данные об эффективности адеметионина получены в результате исследований как российских, так и зарубежных ученых.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, резистентность к интерферону, адеметионин.

Хронический вирусный гепатит С: естественное течение болезни

Вирусный гепатит С представляет собой заболевание печени, развивающееся в результате инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) (World Health Organization, 2002; Ghany M.G. et al. 2009). Под хроническим гепатитом С подразумевают инфицирование ВГС, длящееся >6 мес и вызывающее некровоспалительные и фибротические изменения печеночной ткани различной степени выраженности (Ющук Н.Д. и соавт., 2010).

Проблема хронических вирусных гепатитов в последние годы приобретает особую актуальность как для экономически развитых, так и для развивающихся стран за счет стремительного роста числа инфицированных. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ВГС-инфекции достигает 3% среди общей популяции, колеблясь в пределах 1–10% в зависимости от региона. Более 170 млн человек во всем мире хронически инфицированы ВГС; ежегодно 3–4 млн человек инфицируются ВГС и более 350 тыс. человек умирают от связанных с ВГС болезней печени. Последнее число предположительно будет расти в течение ближайших 20 лет (World Health Organization, 2002; Sultan M.T., 2009; Averhoff F.M. et al., 2012).

Как известно, лица с ВГС-инфекцией подвержены значительному риску развития цирроза печени (ЦП) и рака печени. В среднем у ≈25% инфицированных лиц развивается острый гепатит с желтухой, у 55–85% (в среднем ≈70%) инфицированных инфекция переходит в хроническую форму (хронический гепатит С — ХГС), при этом у 25% пациентов с ХГС его течение рано или поздно осложняется формированием ЦП (Lavanchy D., 2009). Риск развития ЦП варьирует в зависимости множества факторов (таблица), в том числе от пути заражения (выше для реци-

пиентов при трансфузиях инфицированной крови, при трансплантации ткани печени). Помимо того, на этот процесс влияет и возрастной фактор: если инфицирование ВГС происходит у пациента в возрасте <40 лет, то риск развития ЦП в течение ближайших 20 лет составляет 5%, в то время как у больных в возрасте ≥40 лет — 20% (Seeff L.B., 2002; Global Burden Of Hepatitis C Working Group, 2004; цит. по: Lavanchy D., 2009). Что касается ЦП, то ежегодно в 4% случаев заболевание переходит в декомпенсированную форму, при этом ежегодная смертность среди таких пациентов достигает 15% в экономически развитых странах и 30% — в развивающихся (Global Burden Of Hepatitis C Working Group, 2004).

В 1,5–5% случаев исходом ЦП при ХГС становится гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — шестое по частоте злокачествен-

ное заболевание во всем мире (Global Burden Of Hepatitis C Working Group, 2004; Ferenci P. et al., 2009; Ghany M.G. et al., 2009). Превалирующей причиной ГЦК является именно инфекция ВГС, ответственная за 75–80% случаев ГЦК (Ferenci P. et al., 2009). По некоторым данным, инфицирование ВГС повышает риск развития ГЦК в 11 раз (Donato F. et al., 2002). Исход ГЦК нечасто бывает благоприятным: ежегодная смертность у больных с ГЦК возрастает до 80–90% в экономически развитых и развивающихся странах соответственно (Global Burden Of Hepatitis C Working Group, 2004).

Таким образом, проблема ХГС, метко названного академиком Д.К. Львовым «ласковым убийцей» за скудность его клинических проявлений в сочетании с грозными последствиями, в контексте влияния на смертность приобретает особую акту-

Таблица Факторы, оказывающие влияние на прогрессирование ХГС

Связанные с ВГС	Связанные с пациентом	Внешние
Концентрация вирусных тел	Возраст на момент инфицирования (прогноз хуже для лиц в возрасте старше 45 лет)	Путь инфицирования
Генотип вируса*	Пол (частота прогрессирования выше среди мужчин)	Употребление алкоголя
Квазивиды вируса**	Раса (ЦП вследствие ХГС реже развивается у представителей негроидной расы, чем у европеоидной***)	Курение табака
(эволюционирование квазивидов повышает риск перехода острого гепатита С в ХГС)	Коинфекции	Загрязнение окружающей среды (промышленные, сельскохозяйственные контаминанты)
	- ВИЧ	
	- вирусный гепатит В	
	Коморбидные заболевания	
	- гематохроматоз	
	- шистосомоз	
	- неалкогольный стеатогепатит	
	Генетические факторы	
	- система антигенов гистосовместимости (human leukocyte antigen — HLA), класс II	
	Биохимическая картина основного заболевания (уровень аминотрансфераз в плазме крови)	

*Согласно классификации P. Simmonds (1994), выделяют 6 генотипов возбудителя ВГС, внутри которых определяются десятки субтипов. Наиболее широко в Европе распространен генотип 1b, который обладает наименьшей чувствительностью к интерферонотерапии (Seeff L.B., 2002; Ястребова О.Н., 2003; Sultan M.T. et al., 2009).

**Квазивиды — генетически близкородственные варианты одного и того же изолята ВГС, которые возникают в результате мутаций в ходе репликации вируса в организме-хозяине (Ястребова О.Н., 2003).

***Этот факт считают парадоксальным, поскольку среди представителей негроидной расы доля инфицированных, частота развития ГЦК выше, а ответ на терапию — обычно слабее (Wiley T.E. et al., 2002; Mir H.M. et al., 2012).

альность. Ситуация осложняется еще и тем, что профилактика ЦП и ГЦК у таких пациентов за счет своевременной адекватной терапии ВГС не всегда возможна в полной мере.

Лечение при ВГС и проблема чувствительности возбудителя к терапии

Основными целями терапии при ХГС являются профилактика развития осложнений и предотвращение смерти вследствие ВГС-инфекции.

Согласно принятым в 2009 г. рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases' — AASLD), Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America — IDSA) и Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology — ACG), терапия при ХГС проводилась по двухкомпонентной схеме. Она подразумевала параллельное применение пегилированных (то есть фиксированных на полиэтиленгликолевой матрице) интерферонов альфа (ПЕГ-ИФН- α) и рибавирина в режиме дозирования, зависящем от генотипа возбудителя.

Продолжительность терапии у пациентов с ХГС определяется генотипом вируса: для более устойчивых к ПЕГ-ИФН- α генотипов 1, 4, 5 и 6 необходимо провести 48-недельный курс лечения по вышеуказанной схеме, для генотипов 2, 3 — 24-недельный курс (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А) (Ghany M.G. et al., 2009). Такая схема позволяла достичь устойчивого вирусологического ответа на терапию в 40–50% случаев ХГС генотипа 1 и в $\geq 80\%$ случаев — при генотипе 2, 3. Таким образом, примерно в половине случаев ВГС-инфекции с генотипом 1 ожидаемого эффекта от терапии получить не удавалось.

Тенденция к улучшению наметилась, когда в 2011 г., после получения надежной доказательной базы относительно препаратов прямого противовирусного действия (в частности, ингибиторов протеазы), было принято обновление существующих рекомендаций для пациентов с хронической ВГС-инфекцией с генотипом 1. Современная схема лечения ХГС, вызванного ВГС с генотипом 1, предполагает применение ингибиторов протеазы (боцепревир, теллапревир) параллельно с введением ПЕГ-ИФН- α и рибавирина (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А).

Применение боцепревира позволило повысить долю пациентов с устойчивым вирусологическим ответом среди не получивших ранее специфического лечения ВГС до 63–66% (среди европеоидов — до 67–69%), по данным исследований SPRINT-2; среди получивших ранее стандартную терапию (ПЕГ-ИФН- α + рибавирин), но не продемонстрировавших устойчивого вирусологического ответа, — до 59–66%, по данным исследования HCV

RESPOND-2 (Wacon B.R. et al., 2011; Poordad F. et al., 2011). Сравнимые результаты получены и в отношении теллапревира (Sherman K.E. et al., 2010; цит. по: Ghany M.G. et al., 2011; Jacobson I.M. et al., 2011; Zeuzem S. et al., 2011).

Однако и при применении трехкомпонентной терапии за счет обильных мутаций возбудителя в 12–22% случаев для теллапревира (среди не получивших ранее лечения против ВГС и получивших его соответственно) и в 16% случаев для боцепревира можно говорить о формировании резистентности ВГС к противовирусной терапии (Sherman K.E. et al., 2010; Poordad F. et al., 2011; Zeuzem S. et al., 2011).

Высокая частота формирования устойчивости ВГС к стандартным средствам терапии побуждает мировую медицинскую общественность на поиски способов повышения чувствительности вируса к применяемым основным препаратам (Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., 2008).

Механизмы формирования резистентности ВГС и пути ее преодоления

Для развития и поддержания устойчивой хронической инфекции ВГС должны блокировать соответствующие иммунные реакции или избежать их возникновения. Важным компонентом противовирусного иммунного ответа является синтез интерферона типа I, который проявляет аутокринную (влияние на саму секретирующую клетку) и паракринную (влияние на близлежащие клетки) активность. Интерферон I связывается со специфическим рецептором интерферона, передавая сигнал через систему JAK-STAT.

Система JAK-STAT, состоящая из янускиназ (janus kinase — JAK) и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription — STAT), передает информацию от внеклеточных полипептидных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре без участия вторичных мессенджеров. Передача внеклеточных сигналов происходит при этом на цитоплазматические рецепторы. Цитокины, связываясь с этими рецепторами, могут активировать различные пути сигнальной трансдукции (Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., 2005).

Итак, STAT1 и STAT2 связываются с внутриклеточным доменом рецептора интерферона, где они, в свою очередь фосфорилируются с помощью фермента JAK1. Фосфорилированные, то есть активные формы (pSTAT1/2) формируют гомо- или гетеродимеры, которые при соединении с регуляторным фактором интерферона (interferon regulatory factor — IRF) 9 образуют комплекс, известный как интерфероностимулированный генный фактор (interferonstimulated gene factor — ISGF) 3. ISGF3 транслоцируется в ядро клетки, где способствует индукции генов, ответственных за синтез противовирусных,

антипролиферативных, иммунорегуляторных субстанций (интерфероностимулированные гены — interferonstimulated genes, ISG).

ВГС прерывает вышеописанный каскад буквально на всех уровнях, начиная с синтеза интерферона и заканчивая подавлением противовирусных ISG.

Как и в большинстве подобных систем, в процессе задействованы также и негативные регуляторы, как интерфероновый сигнальный пути, так и индукции ISG. К примеру, выявлено семейство белковых соединений, ингибирующих активированный STAT (protein inhibitor of activated STAT — PIAS): PIAS1, 3, а также PIAS X и Y (Liu B. et al., 1998). PIAS1 присутствует в ядре клеток и связывает pSTAT1, чтобы предотвратить взаимодействие ISGF3 с интерфероностимулированными компонентами, тем самым предотвращая транскрипцию генов ISG (Shuai K., 2000). Однако когда предполагается участок PIAS1, который связывается со STAT1 (аргинин 31), подвергается метилированию, то присоединения PIAS1 к STAT1 и, следовательно, угнетения всей системы сигнальной трансдукции не происходит (Mowen K.A. et al., 2001).

Одним из доказанных механизмов приобретения устойчивости ВГС является противодействие метилированию аргинина 31 путем угнетения активности соответствующего фермента — аргининметилтрансферазы (Duong F.H. et al., 2004; 2005).

Экспрессия белков ВГС или инфицирование ВГС приводит к повышению выработки фермента фосфатазы 2a, которая непосредственно ингибирует аргининметилтрансферазу (Duong F.H. et al., 2004). В результате снижается метилирование соответствующего участка STAT1, что облегчает его связывание с ингибитором PIAS1, приводит к снижению транскрипции генов ISG и, следовательно, к уменьшению продукции интерферона.

Экспериментальным путем доказано, что повышение метилирования STAT1 приводит к улучшению экспрессии генов ISG и соответствующему повышению синтеза интерферона (Duong F.H. et al., 2005). Именно потому применение донатора метильных групп рассматривается в качестве потенциального способа снижения резистентности ВГС.

Одним из таких веществ является адеметионин. Адеметионин (*син.*: S-аденозил-L-метионин, сульфаденозил-L-метионин, S-аденозилметионин; *англ.*: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, ademetionine) — производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Его еще называют активным метионином, поскольку именно адеметионин, а не свободный метионин, является фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1983; цит. по: Юрьев К.Л., 2011).

Адеметионин участвует не только в реакциях трансметилирования, выступая в качестве донора метильной группы, но также и в процессах транссульфирирования

ния (в том числе синтеза мощного клеточного антиоксиданта глутатиона, обладающего детоксикационными свойствами таурина и пр.), аминопропилирования (с образованием полиаминов — путресцина, спермина, спермидина, участвующих в пролиферации и регенерации гепатоцитов) (Юрьев К.Л., 2012).

Ф.Н. Duong и соавторы (2006) продемонстрировали, что введение адеметионина способно восстанавливать вышеописанный сигнальный путь и в конечном итоге — экспрессию ISG. Более того, противовирусный эффект интерферона- α может быть усилен с помощью адеметионина, на основании чего авторы исследования предложили добавлять адеметионин к стандартной схеме лечения при ХГС для преодоления резистентности ВГС.

Помимо прямого влияния адеметионина на сигнальные пути синтеза интерферона, адеметионин обладает также иными свойствами, имеющими большое значение при лечении заболеваний печени, в том числе ХГС. К ним относятся холеретическое, холекинетическое, детоксикационное, антиоксидантное, регенерирующее, антидепрессивное, нейропротекторное свойства (Топчий Н.В., Топорков А.С., 2013). Обширное доказательное досье, посвященное потенциалу действия адеметионина при различных патологиях гепатобилиарной системы и включающее результаты как клинических исследований, так и систематических обзоров и метаанализов, собрано К.Л. Юрьевым (2011; 2012). Продемонстрирован положительный эффект адеметионина при внутрипеченочном холестазах (в том числе при ЦП, остром и хроническом гепатите), а также у пациентов с алкогольным ЦП (Щербак И.Б., 2013). Что касается вопроса об эффективности адеметионина при включении его в комплексную терапию ХГС, то в настоящее время он активно изучается зарубежными и отечественными исследователями (Жданов К.В. и соавт., 2008; Яковлев А.А., Котлярова С.И., 2009; Буеверов А.О. и соавт., 2010; Filipowicz M. et al., 2010; Feld J.J. et al., 2011).

Адеметионин как средство адьювантной терапии при ХГС

Адеметионин считается одним из средств, потенциально способных повлиять на процессы формирования резистентности ВГС к комбинированной терапии и способствовать улучшению клинической картины. В новейших методических рекомендациях, разработанных экспертной группой по вопросам вирусного гепатита в соответствии с поручением Министерства здравоохранения Российской Федерации, адеметионин рассматривается в качестве средства адьювантной терапии при ХГС. При этом отмечено, что адеметионин достоверно снижает частоту возникновения депрессивных расстройств, нередко развивающихся в качестве побочных эффектов противовирусной терапии ХГС (Юцук Н.Д. и соавт., 2013).

Российские ученые А.А. Яковлев, С.И. Котлярова (2009) оценивали терапевтический эффект адеметионина в виде препарата Гептрал® («Абботт Лабораториз С.А.» (Abbott Lab), Швейцария) в составе комплексной патогенетической терапии при хроническом вирусном гепатите (В и С) путем проведения статистического анализа клинико-лабораторных тестов у 53 мужчин (средний возраст — $43 \pm 5,2$ года). Из них у 32 пациентов был диагностирован ХГС, у 15 установлена цирротическая стадия ХГС. Все участники исследования получали в течение 2 нед парентерально препарат Гептрал® в дозе 400 мг/сут. По истечении срока исследования получены данные о купировании синдрома интоксикации у 35% пациентов, регрессии кожного зуда — у 55%, уменьшении активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) на 35–40% исходного уровня, концентрации билирубина в плазме крови — на 50%, уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) — на 36%. Различия между показателями до начала лечения и после 2 нед терапии достоверны. Продолжение терапии препаратом Гептрал® в таблетированной форме в дозе 800 мг/сут в течение последующих 2 нед привело к дальнейшему улучшению клинических показателей и стойкому снижению уровня холестатических маркеров. Синдром интоксикации купирован у 94% пациентов, синдром цитолиза — у 76%, холестатический синдром — у 88%. За все время лечения побочных эффектов, связанных с приемом Гептрала, не зафиксировано. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о целесообразности применения препарата Гептрал® при ≥ 4 -недельном продолжительном курсе в комплексной терапии при хроническом вирусном гепатите и предложить вышеописанную ступенчатую схему его применения.

К.В. Ждановым и соавторами (2008) проведено ретроспективное исследование по оценке эффективности применения адеметионина при ХГС и возможности его применения в современных схемах противовирусной терапии ($n=33$). Все участники исследования проходили курс терапии стандартным интерфероном- $\alpha 2a$ и рибавирином в период 2006–2008 гг. 13 пациентов основной группы в дополнение к стандартной терапии получали адеметионин перорально в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 8–12 нед. Показаниями к назначению адеметионина, как правило, являлись выраженный холестатический, цитолитический и астенодепрессивный синдромы. Контрольную группу составили 20 пациентов, не получавших адеметионин.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что среди пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, применение адеметионина способствовало достоверному повышению частоты устойчивого вирусологического ответа до 60% (в контрольной группе — 15,4%). Среди больных, у которых отмечен устойчивый вирусологический ответ, биохимические показате-

ли нормализовались у 100%; у прочих применение адеметионина приводило к нормализации уровня печеночных ферментов и билирубина в плазме крови достоверно чаще, чем в контрольной группе. Помимо того, среди принимавших адеметионин больных в 2 раза реже отмечали признаки астенодепрессивного синдрома по сравнению с контрольной группой. На основании этого авторы исследования пришли к выводу о том, что применение адеметионина при лечении больных ХГС с использованием комбинированной противовирусной терапии достоверно повышает частоту устойчивого вирусологического ответа при инфекции ВГС генотипа 1, а также повышает частоту и устойчивость биохимического ответа в виде регрессии билирубинемии, цитолитического и холестатического синдромов вне зависимости от вирусологического ответа при любом генотипе и существенно снижает риск развития побочных эффектов противовирусной терапии, в частности астенодепрессивного синдрома.

А.О. Буеверов и соавторы (2010) также изучали роль адеметионина (препарат Гептрал®) в повышении эффективности и улучшении переносимости комбинированной противовирусной терапии больных ХГС ($n=80$). Основная группа получала стандартный интерферон- $\alpha 2b$ по 3 млн МЕ 3 раза в неделю, рибавирин по 800–1200 мг/сут и адеметионин (Гептрал®) по 400 мг 3 раза в сутки *per os*. Больные группы сравнения получали стандартную противовирусную терапию без адеметионина. В соответствии с действующими на момент проведения исследования рекомендациями, пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1, проходили лечение в течение 48 нед, инфицированные генотипом 2 и 3 — в течение 24 нед. Период наблюдения всех больных по окончании лечения составил 24 нед. Дополнительно выполняли тестирование по Госпитальной шкале депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS).

Согласно результатам исследования, среди участников, инфицированных вирусом с генотипом 1, быстрый вирусологический ответ (БВО) получен у 50% пациентов через 4 нед лечения, причем как в основной, так и в группе сравнения. Ранний вирусологический ответ (РВО) через 12 нед зафиксирован у 80 и 90% пациентов этих групп соответственно. При ВГС-инфекции с генотипом 2, 3 на фоне применения адеметионина отмечены благоприятные тенденции, не достигшие, однако, уровня статистической достоверности: БВО отмечали у 80% в группе, получавшей адеметионин, и у 65% в группе сравнения, РВО — у 100 и 90% соответственно. У 76% пациентов, получавших адеметионин, к 12-й неделе лечения депрессия не манифестировала (в группе сравнения — у 42%). Что касается клинически значимой депрессии, то к 12-й неделе ее признаки выявляли только у 3% участников основной группы, в то время как в группе сравнения частота ее развития составила 24% ($p < 0,05$).

Перспективы применения адеметионина у пациентов с ХГС, ранее не продемонстрировавших ответа на стандартную терапию, изучены в ходе открытого пилотного исследования М. Filipowicz и соавторов (2010) ($n=29$). 79% из участников исследования были инфицированы ВГС генотипа 1, у 72% определен выраженный фиброз печени. 76% пациентов ранее прошли курс лечения ПЕГ-ИФН- α и рибавирином, и лишь в 14% случаев удалось достичь раннего вирусологического ответа после первого курса. В рамках исследования все участники получали в дополнение к стандартной терапии ПЕГ-ИФН- α и рибавирином адеметионин. Продолжительность курса составила 6 или 12 мес в зависимости от генотипа вируса. Кроме того, если в течение 12 нед применения вышеуказанного комплекса препаратов не удавалось достичь раннего вирусологического ответа, их прием прекращали.

В целом у 59% пациентов отмечен РВО. Эти результаты обнадеживают, если сравнить их, к примеру, с данными исследования EPIC ($n=2333$), в ходе которого аналогичный показатель составил 36%, при том что в этом исследовании участвовали не только пациенты с отсутствием ответа на терапию, но также и лица с вирусологическим рецидивом (Roupard T. et al., 2009). Устойчивого ответа достигли 10% больных, получавших в дополнение к стандартной схеме адеметионин и бетаин.

Заслуживает внимания исследование, проведенное J.J. Feld и соавторами (2011) ($n=24$). Участниками его стали пациенты с ХГС (ВГС генотипа 1), получавшие ранее комбинированную терапию ПЕГ-ИФН- α и рибавирином в течение 3 мес и не продемонстрировавшие раннего вирусологического ответа (на 12-й неделе от начала терапии). Согласно результатам биопсии печени, проведенной 75% пациентов, у 44% из них выявлен выраженный фиброз, а у 21% — ЦП.

Все участники с целью определения базовых показателей кинетики ВГС без адеметионина в первые 2 нед получали ПЕГ-ИФН- α и рибавирин в стандартной дозе (курс А), по результатам которого подтверждено отсутствие ответа на интерферонотерапию. После курса А на протяжении 1 мес пациенты не получали специфической противовирусной терапии (период вымывания). Затем им назначали адеметионин в дозе по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед, после чего присоединяли ПЕГ-ИФН- α и рибавирин (курс В). Продолжительность курса В составила 48 нед.

Отмечено влияние введения адеметионина еще в течение первой фазы курса В (то есть в первые же 2 нед) — уровень АлАТ снизился в среднем с 99 ± 15 до 83 ± 10 Ед/л ($p < 0,05$). Это объясняется холеретическим, холекинетицическим, гепатопротекторным действием препарата. Изюм всех пациентов, прошедших курс В, у 5% отмечен БВО (снижение уровня РНК ВГС < 15 МЕ/мл, то есть ниже уровня детекции анализатора, в течение первых 4 нед лечения), у 19% —

полный РВО (снижение уровня РНК ВГС ниже уровня детекции анализатора через 12 нед лечения), еще у 53% — частичный РВО (уровень РНК ВГС снизился на $\geq 2 \log_{10}$ — в ≥ 100 раз). Из 13 пациентов, период наблюдения которых составил 24 нед после завершения курса лечения, устойчивый вирусологический ответ отмечен у 39%.

Причиной получения позитивных сдвигов у пациентов, ранее не ответивших на интерферонотерапию, авторы исследования считают нормализацию сигнальной трансдукции в системе интерферона. Это подтверждено лабораторными данными: индукция интерфероностимулирующих генов (ISG15, RSAD2, Mx1) возросла при добавлении к стандартной терапии адеметионина (достоверно для RSAD2). Авторы исследования также изучали вопрос, является ли причиной этого способность адеметионина выступать донором метильной группы в реакции метилирования. Определено, что уровень метилирования PIAS1 умеренно возрастал при введении адеметионина как на фоне применения интерферона, так и без него. За счет этого связывание PIAS1 с его ингибитором STAT1 угнеталось при введении адеметионина как на фоне применения интерферона, так и без него.

Таким образом, результаты этого исследования позволяют его авторам заявить, что адеметионин является первым веществом, чья эффективность в отношении повышения чувствительности ВГС к интерферону подтверждена *in vivo*.

С учетом того, что одним из жизнеугрожающих исходов ХГС в 1,5–5% случаев становится ГЦК, особый интерес представляет изучение средств, потенциально снижающих риск ее развития. К таким относятся и адеметионин, способность которого снижать риск развития ГЦК продемонстрирована в некоторых экспериментальных исследованиях. Введение адеметионина крысам с химически индуцированным канцерогенезом способствует достоверному уменьшению числа предраковых фокусов в ткани печени (Garcea R. et al., 1989). Адеметионин обладает антиапоптотическим влиянием на нормальные гепатоциты и проапоптотическим — на атипичные клетки печени, что продемонстрировано в эксперименте S.C. Lu и соавторами (2009). Инфузии адеметионина, будучи начатыми сразу после инъекции культуры клеток ГЦК в паренхиму печени крыс, достоверно снижали риск развития опухоли и замедляли ее рост. В то же время введение адеметионина на фоне уже развившейся ГЦК не оказывало никакого влияния на ее рост (Lu S.C. et al., 2009).

Таким образом, вопрос о применении адеметионина в качестве средства адьювантной терапии при ХГС в настоящее время рассматривается как весьма перспективный. Результаты проведенных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о способности адеметионина влиять на трансдукцию сигналов в системе интерферона путем

предотвращения гипометилирования сигнальных белков-трансдукторов STAT1 как *in vitro*, так и *in vivo*. В некоторых исследованиях российских и зарубежных ученых продемонстрирована эффективность адеметионина при добавлении его к курсу стандартной терапии ХГС у пациентов, ранее не достигших устойчивого вирусологического ответа.

Список использованной литературы

- Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.** (1983) Биологическая химия. Медицина, Москва, 752 с.
- Буеверов А.О., Богомолов П.О., Дубинина Н.В. и др.** (2010) Гептрал® (адеметионин) в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С (Предварительные результаты). Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 2: 31–36.
- Жданов К.В., Гусев Д.А., Рязанов А.Н.** (2009) Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С. Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 2: 24–29.
- Минеев В.Н., Сорокина Л.Н.** (2005) Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии. Аллергология, 4: 38–44.
- Топчий Н.В., Топорков А.С.** (2013) Гепатотоксичность — наиболее вероятные причины и возможности оптимальной коррекции Гептралом. Рус. мед. журн., 5: 249–257.
- Щербак И.Б.** (2013) Потенциал адеметионина и перспективы его применения при неалкогольном стеатогепатите. Укр. мед. часопис, 2(94): 149–151 (<http://www.umj.com.ua/article/56789>).
- Юрьев К.Л.** (2011) Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. Укр. мед. часопис, 3(83): 63–69 (<http://www.umj.com.ua/article/13689>).
- Юрьев К.Л.** (2012) Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. Укр. мед. часопис, 1(87): 61–69 (<http://www.umj.com.ua/article/28041>).
- Ющук Н.Д., Ивашкин В.Т., Жданов К.В. и др.** (2013) Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Москва, 64 с.
- Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др.** (2010) Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 6: 4–60.
- Яковлев А.А., Котлярова С.И.** (2009) Возможности объективного улучшения результатов в терапии хронических вирусных гепатитов препаратом «Гептрал®». Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 3: 31–35.
- Ястребова О.Н.** (2003) Гепатит С. Информационно-методическое пособие. Новосибирск, ЗАО «Вектор-Бест», 44 с.
- Averhoff F.M., Glass N., Holtzman D. et al.** (2012) Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. Clin. Infect. Dis., 55 Suppl. 1: S10–S15.
- Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al.; HCV RESPOND-2 Investigators** (2011) Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N. Engl. J. Med., 364(13): 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1009482.
- Cholongitas E., Papatheodoridis G.V.** (2008) Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C. Aliment. Pharmacol. Ther., 27(10): 866–884.
- Donato F., Tagger A., Gelatti U. et al.** (2002) Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. Am. J. Epidemiol., 155(4): 323–331.
- Duong F.H., Christen V., Berke J.M. et al.** (2005) Upregulation of protein phosphatase 2Ac by hepatitis C virus modulates NS3 helicase activity through inhibition of protein arginine methyltransferase 1. J. Virol., 79(24): 15342–15350.

Duong F.H., Christen V., Filipowicz M., Heim M.H. (2006) S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling *in vitro*. *Hepatology*, 43(4): 796–806.

Duong F.H., Filipowicz M., Tripodi M. et al. (2004) Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology*, 126(1): 263–277.

Feld J.J., Modi A.A., El-Diwanly R. et al. (2011) S-adenosyl methionine improves early viral responses and Interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology*, 140(3): 830–839.

Ferenci P., Fried M., Labrecque D. et al. (2009) Гепатоцелюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. World Gastroenterology Organisation, 16 с. (http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/24_hepatocellular_carcinoma_ru.pdf).

Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L. et al. (2010) S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse. *PLoS One*, 5(11): e15492.

Garcea R., Daino L., Pascale R. et al. (1989) Inhibition of promotion and persistent nodule growth by S-adenosyl-L-methionine in rat liver carcinogenesis: role of remodeling and apoptosis. *Cancer Res.*, 49(7): 1850–1856.

Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al.; American Association for Study of Liver Diseases (2011) An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54(4): 1433–1444.

Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al.; American Association for the Study of Liver Diseases (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49(4): 1335–1374.

Global Burden Of Hepatitis C Working Group (2004) Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J. Clin. Pharmacol.*, 44(1): 20–29.

Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al.; ADVANCE Study Team (2011) Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 364(25): 2405–2416.

Lavanchy D. (2009) The global burden of hepatitis C. *Liver Int.*, 29 Suppl. 1: 74–81.

Liu B., Liao J., Rao X. et al. (1998) Inhibition of Stat1-mediated gene activation by PIAS1. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 95(18): 10626–1031.

Lu S.C., Ramani K., Ou X. et al. (2009) S-adenosylmethionine in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma in a rat model. *Hepatology*, 50(2): 462–471.

Mir H.M., Stepanova M., Afendy M. et al. (2012) African americans are less likely to have clearance of hepatitis C virus infection: the findings from recent U.S. population data. *J. Clin. Gastroenterol.*, 46(8): e62–65.

Mowen K.A., Tang J., Zhu W. et al. (2001) Arginine methylation of STAT1 modulates IFN α /beta-induced transcription. *Cell*, 104(5): 731–741.

Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R. et al.; SPRINT-2 Investigators (2011) Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 364(13): 1195–1206.

Poynard T., Colombo M., Bruix J. et al. (2009) Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 136(5): 1618–1628.

Seeff L.B. (2002) Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 36:S35–S46.

Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. (2010) Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study [Abstract LB-2]. *Hepatology*, 52: 401A.

Shuai K. (2000) Modulation of STAT signaling by STAT-interacting proteins. *Oncogene*, 19(21): 2638–2644.

Simmonds P., Alberti A., Alter H.J. et al. (1994) A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*, 19(5): 1321–1314.

Sultan M.T., Rahman M.M., Begum S. (2009) Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *J. Bangl. Col. Phys. Surg.*, 3(27): 160–165.

Wiley T.E., Brown J., Chan J. (2002) Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am. J. Gastroenterol.*, 97(3): 700–706.

World Health Organization (2002) Hepatitis C. World Health Organization, Geneva, 69 p. (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>).

Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al.; REALIZE Study Team (2011) Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 364(25): 2417–2428.

Можливості застосування адеметіоніну

В комплексній терапії при вірусному гепатиті С

А.К. Жигунова

Резюме. Проблема резистентності вірусу гепатиту С (особливо генотипу 1) до стандартної терапії гостро стоїть у всьому світі. Навіть за умови застосування новітньої трьохкомпонентної схеми лікування (пегільований інтерферон α + рибавірін + інгібітори протеази), стійка вірусологічна відповідь досягається лише у 63–66% випадків. Одним із засобів, здатних знизити стійкість вірусу, є адеметіонін, що перешкоджає пригніченню вірусом гепатиту С каскадів сигнальної системи інтерферону. Попередні дані про його ефективність отримано в результаті досліджень як російських, так і зарубіжних вчених.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, резистентність до інтерферону, адеметіонін.

Possible applications of ademethionine in the treatment of viral hepatitis C

А.К. Zhigunova

Summary. The problem of resistance of hepatitis C virus (especially genotype 1) to standard therapy is actual over the world. Even while using of latest three-component scheme (pegylated interferon α + ribavirin + protease inhibitors), sustained virological response is achieved in only 63–66% of patients. One of the tools, that can reduce viral resistance, is ademethionine. It prevents the inhibition of interferon signal transduction system by hepatitis C virus. Preliminary data on its effectiveness derived from studies of both russian and foreign scientists.

Key words: chronic hepatitis C, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, resistance to interferon, ademethionine.

Реферативна інформація

Изучены суицидальные факторы риска у мужчин и женщин

В ходе совместной работы ученых из Лундского университета (Lund University), Швеция, и Стэнфордского университета (Stanford University), США, получены результаты о трехкратном повышении частоты самоубийств среди мужчин по сравнению с количеством зарегистрированных суицидов среди женщин. Молодой возраст, холостой статус, низкий уровень образования — наиболее значимые факторы, способствующие суицидальным попыткам у мужчин, в то время как у женщин наиболее значимым фактором суицида являются психические расстройства.

Среди социальных факторов суицида у женщин наиболее опасным является безработица, у мужчин — одиночество. Включение в исследование как амбулаторных, так и стационарных пациентов с различными диагнозами и социальным статусом обеспечивает достаточный объем данных для оценки степени влияния различных параметров на формирование суицидального поведения.

Результаты исследования суицидальных факторов риска представлены в порядке убывания значимости:

1. Депрессия — 32-кратный риск.
2. Тревожные расстройства — 15-кратный риск.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких — 3,05-кратный риск.
4. Бронхиальная астма — 2,25-кратный риск.
5. Мозговой инсульт — 1,67-кратный риск.
6. Онкологическая патология — 1,72-кратный риск.

Лица с проблемами межличностных отношений также имеют повышенный риск суицида (например у разведенных лиц выявлено 2,25-кратное повышение суицидального риска).

Изучены данные >7 млн человек из общей популяции Швеции, полученные из Национального регистра, за период 2001–2008 гг., в выборке зарегистрирован 8721 случай самоубийства.

Crump C., Sundquist K., Sundquist J., Winkleby M.A. (2013) Sociodemographic, psychiatric and somatic risk factors for suicide: a Swedish national cohort study. *Psychol. Med.* [Epub ahead of print].

Lund University (2013) Suicide risk factors described. *ScienceDaily*, June 10 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/06/130610084132.htm>).

Ольга Федорова