

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПТРАЛА® (АДЕМЕТИОНИНА) В ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЛЕПРОЙ

О.В. ДЁГТЯРЕВ, О.А. МЕСНЯНКИНА, В.З. НАУМОВ

Using Heptral® (Ademetionine) to treat hepatic affections in leprosy patients

O.V. DEGTYAREV, O.A. MESNYANKINA, V.Z. NAUMOV

Об авторах:

О.В. Дёгтярев — ведущий научный сотрудник ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Астрахань, д.м.н.

О.А. Меснянкина — м.н.с. отдела биохимии и иммуногенетики ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Астрахань

В.З. Наумов — заведующий отделом биохимии и иммуногенетики ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Астрахань, к.м.н.

Статья посвящена проблеме хронических заболеваний печени у больных лепрой, находящихся в процессе длительной реабилитации. В работе уделено внимание возможности применения препарата Гептрал®, относящегося к группе гепатопротекторов, в комплексной терапии хронических поражений печени у больных лепрой; представлен собственный опыт клинического изучения его эффективности.

Ключевые слова: лепра, печень, гепатит, Гептрал®.

The article is devoted to the problem of chronic hepatic diseases in leprosy patients at the stage of long-term rehabilitation. The article focuses on the opportunity to use such hepatoprotector as Heptral® for the complex treatment of chronic hepatic affections in leprosy patients, and presents the authors' clinical experience of studying the drug efficacy.

Key words: leprosy, liver, hepatitis, Heptral®.

Лепра — хроническое инфекционное гранулематозное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae*, характеризующееся длительным инкубационным периодом, затяжным течением, разнообразными клиническими проявлениями, склонностью к периодическим обострениям, поражающее преимущественно кожные покровы, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, периферическую нервную систему и внутренние органы. Из последних наиболее часто поражается печень, в которой обычно развивается хронический лепрозный гепатит. Это подтверждается не только клиническими данными, но и гистоморфологией секционного материала с обнаружением в паренхиме органа специфической гранулемы с обилием микобактерий [1]. Длительная персистенция возбудителя в паренхиме и сосудистой системе печени, даже после проведенной специфической терапии, обуславливает возникновение рецидивов заболевания [2].

Клиническая картина поражения печени при лепроматозном типе лепры, согласно L. Bechelli,

сходна с таковой при хронических гепатитах другой этиологии, усиливаясь в период лепрозных обострений [3]. Однако даже в отсутствие клинических проявлений обнаруживаются те или иные функциональные изменения. Поражение печени у больных лепроматозным типом лепры выражается в нарушении белкового, пигментного, ферментного, углеводного обмена, а также антиоксидантной функции печени [4].

В этиологии поражения печени при лепре нельзя исключать и токсический компонент, обусловленный длительным приемом лекарственных средств, предназначенных как для специфической противолепрозной терапии, так и для лечения сопутствующей патологии. А так как именно ферментные системы печени обеспечивают метаболизм ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов, нельзя не учитывать роль медикаментозной нагрузки в развитии патологических процессов в этом органе, поскольку зачатую ее действие проявляется на измененном специфическим лепрозным процессом фоне. Необходимо отметить, что нередко болезни печени, заканчивающиеся выздоровлением, оставляют «след» метаболического нарушения, который сохраняется

на многие годы, а порой переходит в болезнь, требующую лекарственной терапии [5]. По данным J. Languillon и соавт., у так называемых «излеченных» лепрозных больных часто обнаруживались специфические поражения печени [6]. В связи с вышеизложенным актуальной остается проблема адекватной защиты печени от действия повреждающих факторов и коррекции морфофункциональных нарушений.

В.К. Логинов и соавт. указывают, что при интенсивном антилепрозном лечении большое значение имеет назначение больным неспецифических средств, защищающих печень. Их применение необходимо, даже когда функциональные отклонения со стороны печени выражены не резко или отсутствуют. С этой целью было рекомендовано включать в схемы противолепрозной терапии витамин В₁₂, никотиновую кислоту, липокаин, метилурацил, оротат калия, трофопар, легалон [4].

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени целью патогенетической терапии является адекватная фармакологическая коррекция мультифакторных звеньев патогенеза. Следует отметить, что при всей полиэтиологичности повреждений печени сходство основных звеньев патогенеза позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию.

Лекарственные средства, применяемые в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывают более 1000 наименований [5]. Среди них выделяют сравнительно небольшую группу препаратов — гепатопротекторов, оказывающих избирательное действие на морфофункциональное состояние печени, повышающих ее устойчивость к патогенным воздействиям, а также способствующих восстановлению функций органа при различных повреждениях [7].

Группа гепатопротекторов весьма гетерогенна и включает вещества различного химического строения с разнонаправленным механизмом действия [8]. Данные средства можно разделить на биофлавоноидные, фосфолипидные, производные аминокислот, селеносодержащие, препараты животного происхождения, препараты урсодегидрохоловой кислоты и др.

В последние годы в гастроэнтерологии, наркологии и психиатрии нашел широкое применение препарат Гептрал® [9, 10]. Его активным компонентом является S-аденозил-L-метионин (адemetионин, соль SD-4) — физиологический субстрат многих биологических реакций, эндогенно синтезируемый из метионина и аденозина и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма. Адemetионин — универсальный субстрат, уступающий только АТФ в разнообразии реакций, имеющий центральное значение в реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования.

К числу наиболее важных реакций адemetионин-зависимого трансметилирования относится синтез фосфолипидов клеточных мембран.

Второй тип метаболических реакций, в которых принимает непосредственное участие адemetионин, — реакции транссульфатирования, обеспечивающие синтез глутатиона и таурина, играющих важную роль в детоксицирующей функции печени [9, 5, 11, 12].

Наконец, третья реакция (аминопропилирование) имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов, играющих важную роль в формировании структуры рибосом, процессах регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов) [5, 10]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об антиоксидантном и детоксицирующем действии адemetионина, а также ускорении под его влиянием регенерации печеночной ткани и замедлении развития фиброза [8]. Гептрал® восполняет дефицит адemetионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Использование Гептрала® в клинике показало его эффективность при алкогольных, лекарственных поражениях печени, а также при хронических гепатитах [10]. Отмечена эффективность применения Гептрала® при хронических диффузных заболеваниях печени с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза [9, 12]. Препарат обладает выраженным антихолестатическим, детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзным и нейропротекторным свойствами [13]. Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев установили, что Гептрал® оказывает протективное действие при гипоксии и оксидативном стрессе, что особенно важно у больных циррозом печени, предупреждает повреждение митохондрий при приеме алкоголя, снижает уровень f -некротизирующего фактора [14]. Кроме того, препарат дает антинейротоксический и антидепрессивный эффект [5], оказывает быстрое положительное влияние на когнитивные расстройства, нормализует сон, улучшает мозговой кровоток [13, 15]. Гептрал® повышает также синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. Полученные данные существенно расширяют показания к назначению Гептрала®.

Таким образом, имеющийся опыт применения Гептрала® при поражении печени различной этиологии (вирусной, лекарственной, алкогольной) позволяет рассматривать его в качестве возможного компонента рациональной фармакотерапии ряда заболеваний и состояний, сопровождающих или осложняющих лепрозный процесс.

Целью исследования явилось совершенствование схем патогенетической терапии хронических поражений печени у больных лепрой.

Материал и методы

В исследование были включены 15 мужчин в возрасте 60—78 лет, больных лепроматозным типом лепры, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении и имевших клинические, биохимические и инструментальные (ультразвуковая диагностика) признаки поражения печени смешанной этиологии (бактериальной, вирусной, токсической, алкогольной). У всех больных имелись признаки специфической хронической невропатии, у части пациентов — проявления дисциркуляторной энцефалопатии различной степени выраженности. Пациенты получали специфическую противопрозрачную терапию, включавшую курсовое применение дапсона в дозе 100 мг ежедневно и рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в месяц в течение 6 мес. Для коррекции выявленных морфофункциональных нарушений со стороны гепатобилиарной системы больным назначали препарат Гептрал® по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2 нед. До и после назначения препарата проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследование больных. После лечения оценивали изменение жалоб пациентов со стороны гепатобилиарной и нервной систем, а также динамику лабораторных показателей (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, остаточный азот, билирубин общий и конъюгированный, тимоловая проба, аланин-, аспартатами-нотрансфераза, С-реактивный белок, холестерин, липопротеиды высокой плотности, триглицериды) и ультразвуковой картины печени. Безопасность препарата определяли на основании развития нежелательных явлений, а также оценки изменений лабораторных показателей.

Результаты

После приема препарата у всех больных отмечалось улучшение общего состояния, ослабление чувства тяжести и дискомфорта в области печени. Кроме того, у части больных наблюдалось уменьшение болезненности и ощущения скованности в суставах верхних конечностей, головокружения и повышение устойчивости во время ходьбы, что, возможно, объясняется присущим Гептралу® нейропротекторным эффектом. Положительная динамика отмечалась также по данным клинического осмотра:

у большинства пациентов исчезла болезненность печени при пальпации, наблюдалось некоторое уменьшение размеров органа. В результате анализа данных лабораторного исследования выявлена нормализация биохимических показателей белкового и липидного обмена: снижение концентрации общего белка (с 91,2 до 63,3 г/л) при неизменном уровне альбуминов (41 г/л до назначения препарата и 42,2 г/л после курса лечения), снижение уровня холестерина (с 5,13 до 3,85 ммоль/л) и повышение концентрации липопротеидов высокой плотности (с 0,5 до 1,4 ммоль/л; см. таблицу 1). По окончании лечения отмечались также выраженные изменения уровня С-реактивного белка. Если в начале курса его концентрация превышала верхнюю границу субклинического интервала в среднем в 2,5 раза, то после лечения превышение составляло лишь половину исходного уровня.

Заключение

Применение препарата Гептрал® в комплексном лечении одновременно со специфической противопрозрачной терапией у больных лепрой приводит к улучшению клинических (со стороны гепатобилиарной и нервной систем) и биохимических показателей, а также данных ультразвукового исследования, обеспечивая адекватную коррекцию полиэтиологичных морфофункциональных нарушений и в то же время осуществляя защиту печени от повреждающих факторов, одним из которых является длительная антимикобактериальная терапия препаратами сульфонового ряда. Необходимо включения гепатопротектора в комплексную терапию лепры не вызывает сомнения, поскольку при заболеваниях печени, особенно инфекционного и токсического генеза, развиваются серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Кроме того, большинство лекарственных средств метаболизируется в печени с помощью ряда ферментных систем. В связи с этим можно предположить, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызывали бы повреждения данного органа [16]. Этот факт приобретает особое значение в фармакотерапии лепры, так как, с одной стороны, основной контингент больных составляют

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у больных до и после курса лечения препаратом Гептрал®

Показатель	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	91,2	63,3
Альбумины, г/л	41	42,2
Холестерин, ммоль/л	5,13	3,85
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,5	1,4

лица пожилого и старческого возраста, у которых снижены резервные и адаптационные возможности организма, а также замедлена скорость метаболических процессов. С другой стороны, больным данной возрастной группы, как правило, назначают несколько лекарственных препаратов в связи с наличием сочетанной полиорганной патологии. Выполняя в организме многообразные функции, печень неизбежно вовлекается в патологические процессы как при изолированном ее поражении, так и при ряде состояний и заболеваний, характеризующихся полиорганной патологией, в том числе при лепре. Полученные данные, свидетельствующие об эффективности применения препарата Гептрал® у больных лепрой с полиэтиологичным поражением печени, позволяют рекомендовать его для использования в качестве патогенетически обоснованного компонента комплексной терапии данного заболевания.

Литература

1. Verghese A., C.K. Job. Correlation of liver function with the pathology of the liver in leprosy. *Int. J. Lepr.* 1965; 33; 3 (Part 1): 342.
2. Торсуев Н.А., Логинов К.К. Лепра внутренних органов. Ученые записки ин-та по изуч. лепры. Астрахань, 1974; 8(13): 61—204.
3. Bechelli L.M. Contribucao ao estudo da lepra hepatica (Estudo clinica). *Revista Brasileira de Leprologia* 1954; 22; (1): 1.
4. Логинов В.К., Лозовский А.Р., Резаева В.В. Висцеральные нарушения у больных лепрой. Обзор литературы (1981—1985). *Мед. реф. журн.*, раздел XI. 1987; (6): 4—8.
5. Оковитый СВ., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб; 2006: С. 4—6.
6. J. Languillon, H. Plagnol, J. Saboret, J. Gayraud, P. Giraudeau. Le foie du lepreux. *Bull. Soc. Path.Exot.* 1966; 59; (1): 22.
7. Каркищенко Н.Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях. М.: ИМП-Медицина, 1995.
8. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Болезни органов пищеварения.* 2001; 3; (1): 16—18.
9. В.В. Горбаков, А.В. Калинин, В.П. Галик и др. Гептрал — новое средство лечения диффузных болезней печени. *Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 8;(4): 98—102.
10. В.В. Горбаков, В.П. Галик, С.М. Кириллов. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. *Тер. архив.* 1998; 70; (10): 82—86.
11. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Внутрипеченочный холестаза от патогенеза к лечению. *Практикующий врач* 1998; 13 (2): 20—24.
12. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клин. медицина.* 1998; 76, (10): 45—48.
13. О.В. Любшина, В.Е. Гречко, А.Л. Верткин и др. Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии. *Клин. медицина.* 1999; 77, (10): 17—20.
14. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 12; (1): 84—87.
15. Маев И.В., Гуревич К.Г. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии гепатопротекторами. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2001; 11; (4): 41—45.
16. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. *Лечащий врач.* 2002; (6): 55—58.