

О.В. Дегтярев¹, О.А. Меснянкина², В.З. Наумов²**ГЕПТРАЛ В ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ
ЛЕПРОЗНОГО ПРОЦЕССА**¹ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»²ФГУ «НИИ по изучению лепры Росздрава», г. Астрахань

Статья посвящена поражению печени у больных лепрой как наиболее частому осложнению лепрозного процесса. Рассмотрены этиопатогенетические и клинические аспекты хронических заболеваний печени у больных лепрой. Особое внимание уделено патогенетической терапии с применением гептрала. Представлены сведения о механизме действия, клинических эффектах и области применения данного препарата, как одного из возможных компонентов рациональной фармакотерапии лепры и ее осложнений.

Ключевые слова: лепра, поражение печени, гепатопротекторы, гептрал.

O.V. Degtyarev, O.A. Mesnyankina, V.Z. Naumov

HEPTRAL IN THE THERAPY OF COMPLICATIONS OF LEPROSY PROCESSES

The paper deals with hepatic lesions, one of the most frequent complication of leprosy process. Ethio-pathogenetic and clinical aspects of chronic hepatic involvement in leprosy patients were reviewed. Pathogenetic therapy with hepatoprotectors were given with particular attention. The facts about mechanism of action, clinical effects and sphere of use of heptral, one of the possible component of efficient pharmacotherapy of lepra and its complications, are presented.

Key words: lepra, hepatic lesions, hepatoprotectors, heptral.

Печень является органом, обеспечивающим энергетические и пластические потребности организма, а также в значительной степени выполняющим дезинтоксикационную функцию, то есть защиту организма от «экологической агрессии среды», в том числе и эндогенной, связанной с лечением многих заболеваний, так как метаболизм большинства лекарственных препаратов происходит в печени [9]. Повреждения печени вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты [10]. Даже при отсутствии хронизации процесса последствия повреждения печени продолжают давать о себе знать более высокой чувствительностью печени к повреждающим агентам, ферментной несостоятельностью, ведущей к функциональной неполноценности [9]. Особенностью хронических заболеваний печени является склонность к частым рецидивам, длительному течению, нарушающему трудоспособность, что обуславливает не только медицинскую, но и высокую социальную значимость. В связи с вышеизложенным, проблема поиска наиболее эффективных лекарственных средств с протективным эффектом, восстанавливающих те или иные элементы нарушенной структуры, а также функции гепатоцита и гепатобилиарной системы в целом, остается актуальной.

Следует отметить, что многообразие нарушений функций печени существенно осложняет задачу медикаментозной коррекции таких состояний и требует применения фармакологических средств широкого спектра действия. К тому же следует иметь в виду, что в патогенезе самых различных заболеваний печени важную роль играют иммунологические сдвиги, сопровождающие патологию этого органа. В то же время, разнообразие современных гепатозащитных средств, применяемых в медицинской практике, обуславливает возникновение проблемы выбора наиболее эффективного препарата.

Адекватная фармакологическая коррекция нарушений функции органов гепатобилиарной системы является неотъемлемым компонентом комплексной терапии лепры – хронического инфекционного гранулематозного заболевания, вызываемого *Mycobacterium leprae*, характеризующегося длительным инкубационным периодом, затяжным течением, разнообразными клиническими проявлениями, склонностью к периодическим обострениям, поражающего преимущественно кожные покровы, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, периферическую нервную систему и внутренние органы. Наиболее частым висцеральным осложнением лепрозного процесса является поражение печени, в которой развиваются достаточно выраженные специфические и неспецифические изменения паренхимы и стромы органа. Длительная персистенция возбудителя в ретикуло-эндотелиальной системе печени, даже после проведенной специфической терапии, обуславливает возникновение рецидивов заболевания [5, 14]. Помимо специфического, в этиологии поражения печени при лепре нельзя исключать и токсический компонент, обусловленный длительной противолепрозной химиотерапией. Преимущественно пожилой возраст больных, наличие многообразной сопутствующей патологии, а в связи с этим необходимость назначения нескольких лекарственных препаратов, создают дополнительную нагрузку на систему биотрансформации печени. Таким образом, длительная медикаментозная нагрузка, действующая на фоне специфического патологического процесса в печени и сниженных резервных и адаптационных возможностей организма, утяжеляет клинические проявления и заболевания.

Клиническая картина поражения печени при лепроматозном типе лепры, согласно L.M. Bechelli (1954), сходна с таковой при хронических гепатитах другой этиологии, усиливаясь в период лепрозных обострений [16]. Нарушения функции печени у больных лепроматозным типом лепры выражаются в отклонении белкового, пигментного, ферментного, углеводного обменов, а также в нарушении антитоксической функции печени [5]. В связи с вышеизложенным, актуальной остается проблема адекватной защиты печени от действия повреждающих факторов и коррекции морфофункциональных нарушений. На необходимость применения средств с гепатопротекторным действием при проведении специфической противолепрозной терапии указывал В.К. Логинов с соавторами, считая, что их применение необходимо, даже когда функциональные отклонения со стороны печени выражены нерезко или отсутствуют. Для этой цели в схемы лечения рекомендовали включать витамин В₁₂, никотиновую кислоту метилурацил, оротат калия, трофопар, легалон [5].

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии такой патологии включает два основных направления. Первое представляет этиотропную терапию, направленную на подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. Второе направление соответствует патогенетической терапии, имеющей целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных и разнесенных во времени звеньев патогенеза. При этом нужно отметить, что универсальность основных звеньев патогенеза различных поражений печени позволяет при всей полиэтиологичности данной патологии использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, основу которой могут составлять лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки [10].

Лекарственные средства, применяемые в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывают более 1000 наименований [10]. Однако среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу лекарств – гепатопротекторов, оказывающих избирательное действие на морфофункциональное состояние печени, повышающих ее устойчивость к патогенным воздействиям, а также способствующих восстановлению ее функций при различных повреждениях [4].

Группа гепатопротекторов весьма гетерогенна и включает вещества различного химического строения с разнонаправленным механизмом действия [1, 2]. Данные средства можно разделить на биофлавоноидные, фосфолипидные, производные аминокислот, селеносодержащие, препараты животного происхождения, синтетические, препараты урсодезоксихолевой кислоты, препараты других групп.

В последние годы в гастроэнтерологии, наркологии и психиатрии нашел широкое применение препарат гептрал [3]. Его активным компонентом является S-аденозил-L-метионин (адеметионин) – физиологический субстрат многих биологических реакций, эндогенно синтезируемый из метионина и аденозина и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма. Адеметионин – универсальный субстрат, уступающий только АТФ в разнообразии реакций, имеющий центральное значение в реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминокпропилирования, где служит либо донором групп, либо модулятором ферментов. Активная роль адеметионина в этих реакциях обусловлена наличием положительного заряда на атоме серы, благодаря чему происходит разрыв сероуглеродных связей [8].

К числу наиболее важных реакций адеметионинзависимого трансметилирования относится синтез фосфолипидов (ФЛ), которые являются основными строительными блоками клеточной мембраны и вместе с холестерином обуславливают ее текучесть. «Текучесть» клеточной мембраны является важнейшим фактором, влияющим на связанные с мембраной ферментативные процессы. В свою очередь мембранная текучесть определяется соотношением ФЛ и холестерина: чем больше ФЛ, тем выше текучесть. Структура и состав мембран гепатоцитов являются ключевым звеном в регуляции наиболее важных метаболических путей, участвующих в выработке желчи [17]. Нарушение функционирования мембран в ряде случаев сопровождается синдромом внутривнутрипеченочного холестаза. Процесс метилирования ФЛ влияет на функцию Na⁺/K⁺-АТФазного насоса, обеспечивающего транспорт желчных кислот. Нарушение метилирования фосфолипидов и снижение «текучести» мембраны ведет к уменьшению активности Na⁺/K⁺-АТФазного насоса, изменению электрохимического потенциала мембраны и нарушению транспорта желчных кислот [13].

Адеметионин способен предотвращать подобные изменения. Участвуя в реакциях трансметилирования, одна из которых представляет синтез фосфатидилхолинов, адеметионин повышает подвижность мембран и увеличивает их поляризацию, что в свою очередь ведет к улучшению функционирования транспортных систем желчных кислот, связанных с мембранами гепатоцитов. В частности, улучшается функция Na⁺/K⁺-АТФазного насоса [11].

Второй тип метаболических реакций, в которых принимает непосредственное участие адеметионин, – реакции транссульфатирования, одной из них является синтез глутатиона, обеспечивающего окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации. Снижение его уровня в печени, возникающее при ее хронических заболеваниях, приводит к снижению защищенности гепатоцитов от свободных радикалов, эндогенных и экзогенных веществ. Другой метаболит адеметионина – таурин – также играет важную роль в детоксицирующей функции печени. Таурин вовлечен в процесс конъюгации желчных кислот. Поскольку конъюгирование желчных кислот с таурином способствует увеличению растворимости, снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных желчных кислот в гепатоцитах [12]. Гептрал повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические процессы. Таким образом, препарат обладает способностью уменьшать явления токсемии при печеночно-клеточной недостаточности, образуя метаболиты, обладающие детоксицирующим эффектом [10]. Детоксика-

ция желчных кислот происходит также путем их непосредственного сульфатирования. Сульфатированные желчные кислоты способны защитить мембраны клеток от разрушительного действия несulfатированных желчных кислот, которые в высоких концентрациях присутствуют в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазае [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) [3, 10]. 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 [2]. Гептрал восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. Использование гептрала в клинике показало его эффективность при алкогольных, лекарственных поражениях печени, а также при хронических гепатитах [3, 13]. Отмечена эффективность гептрала при хронических диффузных заболеваниях печени с синдромом внутрипеченочного холестаза [12]. Гептрал воздействует на сниженную проницаемость мембран гепатоцита, ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков, а также разрушение цитоскелета гепатоцитов и нарушение везикулярного транспорта, являющиеся важными звеньями патогенеза холестаза, что приводит к восстановлению нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и снятию клинических симптомов заболевания [11].

Препарат обладает выраженными антихолестатическими, детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами [6]. Гепатопротекторный эффект отчетливо наблюдался при лечении больных хроническим вирусным гепатитом. Э.П. Яковенко и П.Я. Григорьев в 2002 году установили, что гептрал обладает протективным действием в отношении гипоксии и оксидативного стресса, что особенно значимо у больных циррозом печени, предупреждает повреждение митохондрий при приеме алкоголя, снижает уровень α -некротизирующего фактора. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов), которые обладают защитным действием от цитотоксического эффекта свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоците [15]. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Также он обладает антинейротоксическим и антидепрессивным действием [10]. Гептрал оказывает быстрое положительное влияние на когнитивные расстройства, нормализует сон, а также улучшает мозговой кровоток [6, 7]. Кроме того, препарат повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. Полученные данные существенно расширяют показания к назначению гептрала при острых и хронических болезнях печени.

В связи с активным вовлечением печени в патологический процесс при лепре и ее ролью в метаболизме ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов, необходимость включения гепатопротекторов в комплексную терапию данного заболевания и его осложнений не вызывает сомнений. Имеющийся опыт применения гептрала при заболеваниях печени различной этиологии (вирусной, лекарственной, алкогольной) позволяет рассматривать этот препарат в качестве возможного компонента рациональной фармакотерапии ряда заболеваний и состояний, сопровождающих или осложняющих лепрозный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. 2-е изд. – М.: Универсум паблишинг, 1997. – С. 421-423.
2. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 16-18.
3. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 10. – С. 82-86.
4. Каркищенко Н.Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях. – М.: ИМП-Медицина, 1995. – 304 с.
5. Логинов В.К., Лозовский А.Р., Резаева В.В. Висцеральные нарушения у больных лепрой. Обзор литературы (1981-1985) // Мед. реф. журнал. – 1987. – № 6. – С. 4-8.
6. Любшина О.В., Гречко В.Е., Верткин А.Л. [и др.]. Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии // Клин. медицина. – 1999. – Т. 77, № 10. – С. 17-20.
7. Маев И.В., Гуревич К.Г. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии гепатопротекторами // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 41-45.
8. Минушкин О.Н. Адеметионин в лечении хронических заболеваний печени с холестазаем // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 70-72.
9. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 55-58.
10. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – СПб., 2006. – С. 4-6.

11. Подымова С.Д. Внутрипеченочный холестаза: патогенез и лечение с современных позиций // *Consilium Medicum*, приложение № 2 (гастроэнтерология). – 2004. – С. 3-6.
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. – Т. 76, № 10. – С. 45-48.
13. Рейзис А.Р., Нурмухаметова Е.А. Возможности и перспективы применения гептрала при лечении поражений печени у детей с онкогематологическими заболеваниями // *Терапевтический архив*. – 1998. – Т. 70, №10. – С. 48-51.
14. Торсуев Н.А., Логинов К.К. Лепра внутренних органов. Ученые записки ин-та по изуч. лепры. Астрахань, 1974. – № 8(13). – С. 61-204.
15. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2002. – Т. 12, № 1. – С. 84-87.
16. Bechelli L.M. Contribucao ao estudo da lepra hepatica (Estudo clinica) // *Revista Brasileira de Leprologia*. – 1954. – Vol. 22, № 1. – P. 1.
17. Chawla R.K., Bonkovsky H.L. [et al.]. Biochemistry and pharmacology of S-adenosyl-L-methionine and rationale for its use in liver disease // *Drugs*. – 1990. – № 40, Suppl. 3. – P. 98-110.

Дегтярев Олег Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 31-05-46, e-mail: agma@astranet.ru

Меснянкина Ольга Александровна, младший научный сотрудник отдела биохимии и иммуногенетики ФГУ «НИИ по изучению лепры Росздрава», Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, 3, тел. (8512) 34-72-84, e-mail: niil@astmail.astranet.ru

Наузов Валентин Захарович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом биохимии и иммуногенетики ФГУ «НИИ по изучению лепры Росздрава», Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, 3, тел. (8512) 34-72-84, e-mail: niil@astmail.astranet.ru