

УДК 618.21.2616.36-002-036.12

## ГЕПТРАЛ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА БЕРЕМЕННЫХ.

**А.К. Семенюк**

УО «Витебский государственный медицинский университет»  
г. Витебск

### Реферат

*В статье представлены литературные данные о высокой клинической эффективности адеметионина (Гептрала) в качестве средства пато-генетического лечения холестатического гепатоза беременных и хронического гепатита. Установлена высокая степень безопасности адеметионина (Гептрала), что позволяет рекомендовать данный препарат для терапии внутрпеченочного холестаза различного генеза всем пациентам.*

В связи с наблюдающимся в последние годы ростом заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами с преобладанием среди пациентов лиц молодого возраста увеличивается и число беременных женщин с данной патологией. Заболевания печени встречаются у беременных с частотой 1 на 1000 (Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2006).

Хронический гепатит – это полиэтиологическое заболевание, наиболее частой причиной которого являются вирусы с первичной гепатотропностью: В (HBV), С (HCV), D (HDV) и другие, роль которых изучается (G, TTV, SEN). Другие хронические гепатиты (аутоиммунный, лекарственный, алкогольный и неалкогольный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова и прочие) встречаются у беременных редко (Ахмедова М.Д., Змызгова А.В., Каримова М.Т., 1995). По сравнению с нормальной популяцией только острый гепатит Е связан у беременных с отчетливо более плохим прогнозом, смертность 25% (Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2006).

Хронические вирусные гепатиты, обусловленные HBV, HCV, HDV, в большинстве случаев протекают с минимальной активностью. Нормально протекающая беременность не оказывает влияния на течение хронического вирусного гепатита и не представляет риска для жизни женщины. Возможные обострения хронического вирусного гепатита на фоне беременности редки и могут проявляться слабым повышением активности АлАТ в первой половине беременности или после родов. Во второй половине беременности возможно снижение активности воспалительного процесса в печени за счет гиперкортицизма на фоне преимущественно иммунопосредованного характера ее повреждения вирусами. В

случаях высокоактивного хронического вирусного гепатита, а также при наличии у женщины признаков холестаза или цирроза печени, особенно с признаками портальной гипертензии, либо другого неблагоприятного фона, беременность может послужить фактором, отягчающим данную патологию, провоцирующим как выраженные обострения хронического гепатита, так и развитие печенной декомпенсации (Ахмедова М.Д. и др., 1995; Игнатова Т.М., 2000). Наличие у беременной хронического вирусного гепатита высокой степени активности и/или холестаза и, особенно, цирроза печени в фазе декомпенсации способствуют развитию гестоза, экстреторного гепатоза, невынашиванию беременности и жизненно опасных осложнений в родах (Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярков А.Н., 2004; Кузьмина В.Н., 2001).

Холестатический гепатоз беременных (внутрипеченочный холестаз беременных, доброкачественная желтуха беременных) представляет собой проявление экскреторного дефекта вследствие действия на нормальную печень высокого содержания женских половых гормонов в период гестации и может возникать в любой срок беременности, но чаще во втором и особенно третьем триместре. Частота этой патологии до 2,5% от общего числа родов (Фарбер Н.А., 1982).

Большинство этиологических факторов внутрипеченочного холестаза приводят к угнетению активности S-аденозилметил-синтетазы и к снижению продукции S-адеметионина, что сопровождается нарушением биохимических процессов в гепатоцитах - трансметилирования и транссульфидирования.

Избыточное количество компонентов желчи приводит к некрозу гепатоцитов и канальцев и к печеночно-клеточной недостаточности, а при длительном холестазе развивается цирроз с развитием асцита, отеков и печеночной энцефалопатии. В связи с этим беременные с установленным диагнозом хронического вирусного гепатита и холестаза требуют пристального внимания инфекциониста и акушера-гинеколога.

Для холестаза беременных характерно начало во втором и третьем триместрах беременности, рецидивирующий характер при следующих беременностях, отсутствие увеличения печени и селезенки, нормальные показатели активности трансаминаз у большинства больных и исчезновение симптомов через 1 – 3 недели после родов (Закиров И.З., Закирова Ф.И., 1987).

Клинические проявления холестаза: избыточное поступление элементов желчи в кровь; уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике; воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и канальцы. Регургитация желчи в кровь индуцирует мучительный кожный зуд, желтуху, ксантомы, ксантелазмы, потемнение мочи и системные поражения (острая почечная недостаточность, появление язв, эрозий и кровотечений в желудке, повышается риск эндотоксемии и септических осложнений). Кожный зуд возникает иногда за несколько недель до появления желтухи. Могут быть тошноты, рвота, невыраженные боли в верхней части живота, чаще в правом подреберье.

С клинической точки зрения целесообразно также различать следующие варианты холестаза:

- острый и хронический;
- с желтухой и без нее;

- с повреждением и без повреждения гепатоцитов;
- врожденный и приобретенный.

Часто холестаз протекает бессимптомно, и его единственное проявление - результаты биохимических проб печени.

При холестазе беременных в сыворотке крови выявляется гипербилирубинемия за счет прямого билирубина, гамма-глутамилтрансферазы и 5-нуклеотидазы, холестерина, а активность аминотрансфераз не изменена, содержание желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая) повышено в 100-110 раз. Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови является характерным признаком холестаза. В редких случаях при наличии признаков холестаза уровень ЩФ может быть нормальным или даже низким. Это связано с несколькими причинами: врожденной гипофосфатемией, дефицитом магния и цинка, необходимых для активации фермента, пернициозной анемией, гипотиреозом, кахексией, лечением антикоагулянтами. Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, особенно при развитии цирроза, содержание холестерина в крови падает. Низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком. При внутрипеченочном, так же как и при внепеченочном холестазе, отмечается гиперлипидемия за счет липопротеидов низкой плотности и особых X-липопротеидов. Уровень сывороточных аминотрансфераз при внутрипеченочном холестазе остается нормальным, или его повышение не превышает нормальные показатели в 2,0-2,5 раза. Активность этих ферментов зависит главным образом от патологического процесса в печени, лежащего в основе холестаза.

У здоровых беременных женщин иногда обнаруживаются признаки свойственные печеночной патологии. Например, эритема ладоней и сосудистые звездочки сами по себе не обязательно указывают на заболевание печени, могут встречаться и при нормальной беременности. Желтуха, увеличение печени, болезненность при пальпации, спленомегалия, симптом Мерфи и расчесы на коже – это патологические симптомы.

Дифференциальную диагностику внутрипеченочного холестаза беременных следует проводить с острым и хроническим гепатитом, лекарственным холестазом, с холелитиазом, с обструкционной желтухой и первичным билиарным циррозом печени. Острый вирусный гепатит может развиваться на протяжении всего периода беременности и для него характерно увеличение печени и нередко, селезенки, выражено повышение активности трансаминаз. Холелитиаз и обтурационная желтуха у беременных распознаются на основании известных клинических признаков, а также данных УЗИ желчновыделительной системы.

До сих пор нет средств, специфически действующих на холестаз. Основными направлениями в лечении внутрипеченочного холестаза признаны воздействие на причинный фактор, восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и купирование клинических симптомов заболевания (Smith D.J., Gordon E.R., 1987). Этиологическое воздействие на холестаз проблематично,

и большинству больных назначают патогенетическое и симптоматическое лечение. Последнее включает препараты, связывающие избыток желчных кислот в крови. Назначаются холестирамин на 1-2 недели, антациды из группы невсасывающихся (маалокс, альмагель, фосфалюгель) на 2-3 недели. Показаны слепые дюбажи с ксилитом, сорбитом, желчегонные из группы холецистокинетиков. Единственным препаратом из группы рекомбинантных-ИФН, официально разрешенным к применению у беременных с 28-й недели, является виферон, выпускаемых в суппозиториях. Наличие признаков холестаза (кожный зуд, повышенные уровни щелочной фосфатазы и глютамилтранспептидазы), нередко нарастающих во 2-й половине беременности и повышающих риск ее невынашивания и патологии плода, может явиться показанием к назначению препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосан) во II-III триместре.

По показаниям проводится превентивная терапия, включающая гепатопротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты, витамины. Гепатопротекторы - это лекарственные средства, которые повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, детоксикации и выведению различных биологических соединений, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным соединениям (Шульпекова Ю.О., 2004). При многообразии лекарственных средств на фармацевтическом рынке подтвержденный гепатопротекторный эффект констатирован у немногих. Из лекарственных средств, воздействующих на определенные звенья патогенеза холестаза, в настоящее время используются два: адеметионин (Гептрал) и урсодезоксихолевая кислота (Catalino F, Scarponi S, Cesa f, et al., 1992; De Caestecker I.S., Jazrawi R.P., et al., 1993). Гептрал представляет собой биологически активное соединение, аналогичное натуральному внутриклеточному адеметионину.

Адеметионин является универсальным донором метильных групп и участвует в реакциях метилирования. Доказательная база применения адеметионина при гестационном холестазае и холестагических формах желтухи (например, при первичном билиарном циррозе) обширна (Моисеев С.И., 2005; Никитин И.Г., Сторожаков Г.И.; Буеверов А.О., и т.д.). Гептрал участвует в восстановлении разрушенных клеточных оболочек, препятствует окислению жира, стимулирует синтез белка в печени. На уровне печени действие адеметионина проявляется в антиоксидантном, антихолестагическом и холеретическом эффектах, профилактике холелитиаза, детоксикации и защите клеток печени от гибели, профилактике фиброобразования, регенерации печени (Ильяшенко Л.Ю., Винницкая Е.В., 2002).

Гептрал является препаратом выбора в большинстве случаев при следующих механизмах и причинах холестаза:

- Снижение текучести (проницаемости) базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов при беременности.
- Ингибирование Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФазы и других мембранных белков-переносчиков при лекарственном и/или бактериальном поражении печени.
- Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта при вирусных, алкогольных и лекарственных гепатитах, циррозах, эндотоксемии,

сепсисе, доброкачественном возвратном холестазае.

- Нарушение целостности канальцев (мембран, микрофиламентов, клеточных соединений) под действием лекарств, пероральных контрацептивов, бактериальных инфекций, болезни Бейлера.

Относительная безвредность гептрала позволила оценить его влияние на жизненные показатели здоровых людей. Так, частота сердечных сокращений и концентрация адреналина в плазме здоровых испытуемых умеренно снижались на фоне ежедневного введения 400 мг гептрала в течение недели. Гептрал назначают по 10 мл (800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10—15 дней, а затем по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 месяца (Manzillo G, Piccmino F, Surrenti C, et al., 1992). Эффект парентерального применения становится клинически очевидным через одну-две недели, а пероральный прием оптимален с поддерживающей целью в течение одного-двух месяцев и более. С учетом того, что Гептрал обладает антидепрессивным и тонизирующим эффектом, его рекомендуется принимать в первой половине дня. Транспорт гептрала через ворсинки препаратов человеческой плаценты происходил довольно медленно, подобно пассивной диффузии L-глюкозы, и сопровождался неферментативным превращением до метаболита неустановленной структуры (Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик и др., 2000). Экзогенный адеметионин не имеет мутагенной активности.

Применение высоких доз препарата у женщин в последнем триместре беременности не было сопряжено с какими-либо побочными эффектами (Ertinger S., 1996; Kaplan M.M., 1996; Lee Y.M., Kaplan M.M., 1995; Nathanson M.N., Boyer J.L., 1991). Во всех исследованиях адеметионин (Гептрал) продемонстрировал очень хороший профиль безопасности. Средняя частота возникновения побочных эффектов (поверхностный флебит, преходящая бессонница, тошнота и потливость) при внутривенном и внутримышечном введении составила 2,7% и 5,6% соответственно, а пероральный прием адеметионина вызывал побочные эффекты (тошноту, преходящую бессонницу, изжогу, диарею и головную боль) у 13,8% больных (Manzillo G, Piccmino F, Surrenti C, et al., 1992). Вместе с тем в первом триместре большинство экспертов рекомендуют назначать адеметионин только при наличии абсолютных показаний. Гептрал противопоказан в период лактации. Реакций гиперчувствительности на введение или прием адеметионина не зарегистрировано. Взаимодействий гептрала с другими лекарственными средствами не наблюдали, и клинических случаев передозировки не отмечено (Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик И.В., 2000).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Внутривнутрипеченочная холестагическая желтуха у большинства беременных протекает доброкачественно, прерывание беременности не показано.
2. Высокая клинически доказанная эффективность адеметионина (Гептрала) в качестве средства патогенетического лечения холестаза сочетается с высокой степенью безопасности, что позволяет рекомендовать

данный препарат для терапии внутрипеченочного холестаза различного генеза всем пациентам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова М.Д., Змызгова А.В., Каримова М.Т. Интерфероновый статус и клеточный иммунитет у беременных женщин, больных острым вирусным гепатитом. //Терап. Архив – 1995.-№11. с.7-10.
2. Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярклов А.Н. Желтухи у беременных. М: медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2004.- с.74.
3. Внутриутробные инфекции: Учебное пособие /И.С.Сидорова, И.О.Макаров, Н.А.Матвиенко.М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 176 с.
4. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик И.В., Чурилин Ю.Ю.Феномен гептрала: Депрессии, абстинентный синдром, холестаз, артралгия: взгляд фармаколога. Media Medica, 2000. т.2 №6.
5. Закиров И.З., Закирова Ф.И. Ведение беременности и родов у больных вирусными гепатитами //Акуш. И гинек.- 1987, №8.- с.72-73.
6. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения. //Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы.-2000.-№1 (14).- с.3-11.
7. Ильяшенко Л.Ю., Винницкая Е.В. Пути метаболизма и применение гептрала при хронических заболеваниях печени //Эксп. Клин. Гастроэнтерол. – 2002. – №. 2. – с. 62-64. Росс.ассоц.акуш.-гинек.-2001.№1.-с.25-28.
8. Кузьмина В.Н. Акушерская тактика у беременных с вирусным гепатитом В. //Вест
9. Моисеев С.И. Лекарственная гепатотоксичность // Клин, фармакол. тер. -2005.- №1. – с. 1-4.
10. Никитин И.Г, Сторожаков Г.И; Буверов АО, Лекарственные поражения печени //Болезни печени и желчевыводящих путей/ Под ред. В.Т. Ивашкина. - «М-Вест 1».-М., 2005. с. 217-223.
11. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных. М. «Медицина».-1990.-с. 29-32.
12. Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени //РМЖ. – 2004. – т. 12, № 5. – с. 248-250.
13. Methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Drug Invest 1992,4(Suppl. 4)78-82.
14. De Caestecker IS, Jazrawi RP, et al Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease Cut 1991, 32, 1061-65.
15. Frezza M, Terpm M. The use of s-adenosyl -L - methionine in the treatment of cholestasis disorders A meta - analysis of clinical trials Drug Invest 1992;4(Suppl. 4) 101-08
16. Reichen J Pharmacologic Treatment of cholestasis. In seminars in liver disease. Thieme Med Publishers Inc New York. 1993,13(3). 302-15.
17. Smith DJ, Gordon ER. Membrane fluidity and cholestasis. J Hepatology 1987,5. 362-68

## HEPTRAL IN THE THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS AND CHOLESTATIC HEPATOSIS OF PREGNANT WOMEN

**Semenyuk A.K.**

Educational institution «Vitebsk State Medical University»

*In the article are presented the data from the literature about the high clinical efficiency of ademetionine (Heptral) as a means of pathogenetic treatment of cholestatic hepatosis of pregnant women and chronic hepatitis. Was determined high degree of safety of ademetionine (Heptral) that allows to recommend this preparation for intrahepatic cholestasis therapy of different genesis to all patients.*