

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: МЕСТО ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

И. К. Лившиц

Цель – оценить роль патогенетической терапии алкогольного поражения печени. В исследование включены больные алкогольной болезнью печени – 20 больных с хроническим гепатитом и 10 больных с циррозом. Пациентам назначали патогенетическую терапию гепатопротектором липроксол, что сопровождалось при алкогольном хроническом гепатите снижением активности аланинаминотрансферазы – в 1,7 раза ($p < 0,01$), аспаратаминотрансферазы – в 2,3 раза ($p < 0,01$), улучшением гистологических показателей биоптатов печени – уменьшением ступенчатых и мостовидных некрозов, внутридольковой дистрофии и фокальных некрозов, воспалительная инфильтрация портальных трактов становилась менее значительной, однако фиброз печени сохранялся; при алкогольном циррозе печени – снижением аланинаминотрансферазы в 1,5 раза ($p < 0,01$), аспаратаминотрансферазы в 1,9 раза ($p < 0,05$) и других показателей.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, хронический гепатит, цирроз печени, гепатопротектор липроксол.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность заболеваний гепатобилиарной системы обусловлена их широкой распространенностью и постоянной тенденцией к росту. В структуре причин второе место после острых и хронических болезней печени, вирусной этиологии, занимает злоупотребление алкоголем, что приводит к развитию алкогольной болезни печени. Понятие алкогольной болезни печени (АБП) включает различные нарушения структуры и функциональной активности печени, вызванные длительным систематическим употреблением алкогольных напитков [1-2].

Учитывая, что алкоголь относят к прямым гепатотоксичным агентам, лечение алкогольной болезни в первую очередь заключается в полном прекращении приема алкоголя, что на стадии стеатоза может быть вполне достаточно, так как вызывает быстрое обратное развитие нарушений гистологических изменений в печени [3]. На стадии стеатогепатита, включая острый алкогольный гепатит, наряду с полным прекращением приема алкоголя, лечебная тактика определяется патогенетическими механизмами поражения печени, та-

кими как повреждение мембран печеночных клеток со снижением содержания в них фосфатидилхолина, нарушение ультраструктуры митохондрий, метаболические нарушения («оксидантный стресс»), воспаление, активация процессов фиброгенеза [4-5]. Основу медикаментозной терапии составляют гепатопротективные средства. Они повышают резистентность печени к действию повреждающих факторов, нормализуют ее метаболизм, ограничение цитолиза и способствуют восстановлению функций [6-8]. К числу наиболее хорошо изученных гепатопротекторов относятся эссенциальные фосфолипиды. Они встраиваются в мембраны гепатоцитов и замещают поврежденные фосфолипиды, восстанавливают барьерную функцию мембран и микроокружение мембраносвязанных ферментов и циторецепторов, оказывают антиоксидантное действие [9]. Эффективными гепатопротекторами являются также биофлавоноиды. Механизм их действия связан с подавлением перекисного окисления липидов и антифибротическим влиянием – уменьшением синтеза коллагена клетками Ито печени [10-11].

ALCOHOL-INDUCED LIVER INJURY: LOCATION OF HEPATOPROTECTIVE THERAPY

I. K. Livshits

The article describes the role of pathogenetic therapy of an alcohol-induced liver injury. The study included patients with alcoholic liver disease: 20 patients with chronic hepatitis and 10 patients with cirrhosis. The pathogenetic therapy with hepatoprotector liproxol was put on patients. Patients with chronic hepatitis showed a decrease in alanine transaminase activity by 1.7 times ($p < 0.01$), aspartate transaminase by 2.3 times ($p < 0.01$), an improvement in histological parameters of liver biopsy samples by a subsidence of piecemeal and bridging necrosis, intralobular dystrophy and focal necrosis and an inflammatory infiltration of the portal tracts became less significant, however, liver fibrosis persisted. Patients with alcoholic cirrhosis had a decrease in alanine transaminase by 1.5 times ($p < 0.01$), aspartate transaminase by 1.9 times ($p < 0.05$), and other indicators.

Keywords: alcoholic liver disease, chronic hepatitis, cirrhosis of liver, hepatoprotector liproksol.

Цель работы – оценить роль патогенетической терапии алкогольного поражения печени у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом и алкогольным циррозом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 больных АБП. Длительность приема алкоголя составляла более 5 лет ($5,8 \pm 0,7$ года). Диагноз устанавливали на основании анамнеза, клинической картины, результатов ультразвукового исследования печени, биохимических и морфологических исследований. Часть пациентов получала консультацию у психиатра.

В качестве этиотропного лечения рекомендована полная абстиненция от употребления алкоголя, в том числе спиртосодержащих лекарственных препаратов. Для патогенетической терапии в течение 60 дней назначали гепатопротектор липпроксол в дозе 2 г 3 раза в сутки внутрь. Он включает комплекс фосфолипидов, сульфоллипидов, тетратерпеноидных пигментов озерного илового осадка (эплир) и сухой экстракт травы солянки холмовой, содержащий флавоноиды, бетаин и стерингликозиды (лохеин). Соотношение эплира и лохеина составляет 1:4.

Доклинические исследования липпроксолов проведены на кафедре фармакологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Доказано, что липпроксол в большей степени, чем эплир и лохеин при самостоятельном применении, сдерживает, при моделях токсического гепатита, образование продуктов липопероксидации, инактивацию цитохрома Р-450, улучшает экскреторную функцию печени [12]. Липпроксол защищен патентом Российской Федерации № 2166951 и зарегистрирован Министерством здравоохранения и социального развития РФ в качестве биологически активной добавки к пище (регистрационное удостоверение № 003939.Р.643.03.2002).

Пациенты заполняли анкеты с характеристикой субъективного статуса до и после курса терапии по четырехбалльной шкале: 0 баллов – отсутствие или отрицательная динамика симптомов; 1 балл – незначительное улучшение показателей; 2 балла – значительное улучшение показателей; 3 балла – купирование симптомов. У больных оценивали температурную реакцию, пальпировали лимфатические узлы, выполняли общий анализ крови и мочи, в сыворотке крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилминотрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание белков, альбуминов, фибриногена и малонового диальдегида (МДА). Проводили тимоловую пробу, вычисляли протромбиновый индекс. При подозрении на цирроз проводили скинтиграфию печени, оценивали состояние вен пищевода методом эзофагофиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС). Биоптаты печени, полученные при чрезкожной пункционной биопсии или лапароскопическом исследовании, исследовали гистологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз хронического алкогольного гепатита поставлен 20 больным, диагноз алкогольного цирроза печени – 10 больным. Необходимо отметить, что у 12 больных хроническим гепатитом (ХГ) уровень АлАТ

превышал норму в среднем в 2,9 раза, уровень АсАТ – в 3,7 раза, гистологический индекс активности (ГИСА) составлял 9–12 баллов, а у 8 больных уровень аминотрансфераз превышал норму в 1,6 и 2,1 раза соответственно, ГИСА составил 3–7 балла. Таким образом, согласно выраженности синдрома цитолиза и гистологического индекса активности (ГИСА) 12 больным ХГ выставлена 3–4 степень активности, а 8 больным – 1–2 степень активности.

Липпроксол не оказывал побочного действия. После лечения липпроксолом согласно данным анкет субъективные симптомы уменьшались у всех больных хроническим гепатитом и циррозом печени. При алкогольном хроническом гепатите боль в правом подреберье купировалась у всех больных, проявления астенического синдрома становились менее выраженными у 60 % ($n = 12$) пациентов, диспепсические расстройства – у 55 % ($n = 11$). У остальных больных субъективное состояние значительно улучшалось. При алкогольном циррозе печени в результате терапии липпроксолом астения уменьшалась у 40 % ($n = 4$) больных, боль в правом подреберье – у 80 % ($n = 8$), диспепсические нарушения – у 20 % ($n = 2$). В этой группе 30 % ($n = 3$) больных отмечали значительное улучшение самочувствия, 40 % ($n = 4$) – незначительное улучшение, 10 % ($n = 1$) сообщали об отсутствии признаков выздоровления, но и у них восстанавливался аппетит и стабилизировалась масса тела.

Под влиянием терапии липпроксолом у всех пациентов нормализовалась температура тела и не регистрировалась лимфаденопатия.

При алкогольном хроническом гепатите у 90 % ($n = 18$) пациентов уменьшались размеры, плотность и болезненность печени при пальпации. У больных алкогольным циррозом размеры и болезненность печени оставались такими же, как до лечения. Данные изменения в объективном статусе находили подтверждения и данных контрольного УЗИ.

За основу контроля лабораторных показателей эффективности терапии были приняты показатели проявления цитолиза гепатоцитов и мезенхимально-воспалительной реакции печени, что согласовалось и с оценкой показателей в других научных исследованиях [13]. При лечении липпроксолом становились менее выраженными проявления цитолиза гепатоцитов и мезенхимально-воспалительной реакции печени (табл. 1). При алкогольном хроническом гепатите после двух месяцев гепатопротективной терапии активность АлАТ снижалась в 1,7 раза, АсАТ – в 2,3 раза, ГГТ – в 2,2 раза, уровень тимоловой пробы – в 1,2 раза, содержание МДА уменьшалось в 1,6 раза. При алкогольном циррозе печени активность цитолитических ферментов снижалась не столь значительно: АлАТ – в 1,5 раза, АсАТ – в 1,9 раза, ГГТ – в 1,2 раза, уровень тимоловой пробы – в 1,04 раза, содержание МДА оставалось повышенным. В сыворотке крови всех больных возрастало содержание альбуминов и уменьшалось СОЭ.

Динамика биохимических показателей ($m \pm M$) у больных хроническим алкогольным гепатитом (группа I) и циррозом печени (группа II) на фоне лечения липпроксолом

Показатели	Группы	Норма	I (n = 20)		II (n = 10)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСТ (МЕ/л)		40	116,0 ± 7,7	50,4 ± 6,8**	98,0 ± 7,0	51,6 ± 3,0*
АЛТ (МЕ/л)		40	90,0 ± 9,4	52,9 ± 10,9**	84,0 ± 8,0	56,0 ± 2,1**
ГГТ (МЕ/л)		40	117,4 ± 22,0	53,4 ± 5,8*	135,0 ± 14,0	112,5 ± 10,7
ЩФ (Е/л)		190	198,5 ± 13,0	152,6 ± 9,4*	180,0 ± 15,0	165,0 ± 11,5
Общий белок (г/л)		65–80	72,3 ± 1,6	75,6 ± 1,2	64,0 ± 2,8	65,3 ± 2,5
Альбумины (г/л)		35–50	38,7 ± 0,7	43,0 ± 0,4**	32,0 ± 0,5	35,5 ± 0,3
Тимоловая проба(ЕД)		2–4	4,6 ± 0,3	3,8 ± 0,2*	5,1 ± 0,6	4,9 ± 0,3*
ПТИ (%)		80–105	98,2 ± 2,2	99,0 ± 1,5	81,2 ± 2,3	85,1 ± 2,0*
МДА (мкмоль/л)		2–4	6,8 ± 0,4	4,25 ± 1,2	7,17 ± 0,41	6,15 ± 0,32

Примечание: статистическая значимость различий до и после лечения (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

Значимым свойством липпроксолола, выявленным в ходе исследования, стал умеренный антихолестатический эффект, что нашло отражение в динамике уровня ЩФ. У больных ХГ уровень ЩФ снизился 1,3 раза, а у больных циррозом печени – в 1,09 раза. Наиболее вероятно, что данный эффект связан с усилением конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой и интенсификацией его детоксикации под действием эплира [12].

После завершения терапии липпроксолом у больных алкогольным хроническим гепатитом изучали гистологическое строение биоптатов печени. Показатели ГИСА (ступенчатые и мостовидные некрозы,

внутридольковая дистрофия и фокальные некрозы, воспалительная инфильтрация портальных трактов) становились менее значительными, однако фиброз печени сохранялся. Больным алкогольным циррозом печени контрольное гистологическое исследование не выполняли из-за большого риска кровотечения.

При ретроспективном анализе медицинских карт 10 пациентов с алкогольным поражением печени, не получавших гепатопротективную терапию, установлено, что патологические изменения печени у них были более выражены по сравнению с изменениями у больных, защищенных липпроксолом, частичное улучшение наступало намного позже (табл. 2).

Таблица 2

Динамика биохимических показателей ($m \pm M$) у больных циррозом печени, не получавших патогенетическую терапию, и на фоне лечения липпроксолом

Показатели	Группы	Норма	Без липпроксолола (n = 10)		На фоне лечения липпроксолом (n = 10)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСТ (МЕ/л)		40	112,2 ± 6,8	102,8 ± 7,2	98,0 ± 7,0	51,6 ± 3,0*
АЛТ (МЕ/л)		40	81,4 ± 7,2	61,5 ± 9,7*	84,0 ± 8,0	56,0 ± 2,1**
ГГТ (МЕ/л)		40	125,4 ± 22,0	123,1 ± 15,1	135,0 ± 14,0	112,5 ± 10,7
ЩФ (Е/л)		190	195,3 ± 11,1	182,9 ± 10,1	180,0 ± 15,0	165,0 ± 11,5
Общий белок (г/л)		65–80	61,8 ± 1,1	62,4 ± 1,5	64,0 ± 2,8	65,3 ± 2,5
Альбумины (г/л)		35–50	33,6 ± 0,9	33,0 ± 0,5	32,0 ± 0,5	35,5 ± 0,3
Тимоловая проба (ЕД)		2–4	4,9 ± 0,2	3,9 ± 0,5*	5,1 ± 0,6	4,9 ± 0,3*
ПТИ (%)		80–105	78,3 ± 0,2	78,0 ± 1,4	81,2 ± 2,3	85,1 ± 2,0*
МДА (мкмоль/л)		2–4	7,53 ± 0,33	7,27 ± 0,72	7,17 ± 0,41	6,15 ± 0,32

Примечание: достоверность различий до и после лечения (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

Таким образом, АБП в настоящее время рассматривается как проблема здоровья населения мирового масштаба. Эффективность, имеющихся в арсенале клиницистов гепатопротективных средств, оценивается крайне противоречиво. Наряду с положительным действием этих препаратов на основные синдромы ряд гепатопротекторов не лишен побочных эффектов в виде аллергических, гипертермических реакций, усиления цитолитического и холестатического синдромов. Все это создает необходимость расширения современного арсенала средств с гепатопротективными свойствами, применяемых для лечения поражений печени, особенно отечественных растительных препаратов в силу их доступности, хорошей переносимости и минимальных побочных эффектов.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об улучшении функциональной активности печени у больных АБП при курсовом лечении липроксом: отмечается купирование или существенное ослабление интенсивности симптомов заболевания, достоверно улучшаются лабораторные и инструментальные

показатели. Побочных эффектов лечения не зафиксировано. Гепатопротектор липроксол может быть рекомендован к использованию у больных с АБП в качестве патогенетической терапии.

ВЫВОДЫ

Строгий отказ от употребления алкоголя является основой лечения и улучшает прогноз на любой стадии алкогольной болезни печени. Дополнение этиотропного лечения назначением гепатопротекторов повышает эффективность терапии и обоснованно с точки зрения патогенетических механизмов развития алкогольной болезни печени. В качестве гепатопротектора может быть использован липроксол. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют его эффективность в лечении алкогольной болезни печени на различных ее стадиях в виде положительного влияния на основные клинико-лабораторные синдромы. Важным является отсутствие побочных эффектов у данного препарата, даже при такой тяжелой форме поражения печени, как цирроз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под общей ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. М. : Литтерра, 2009. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/SBN9785904090111.html> (дата обращения: 12.10.2017).
2. Kawaratani H., Moriya K., Namisaki T., Uejima M., Kitade M., Takeda K. et al. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: Focusing on inflammation and fibrosis // Published online on: 2017. June 9. P. 263–270. URL: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3015> (дата обращения: 12.10.2017).
3. Barve A., Khan R., Marsano L., Ravindra K.V., McClain C. Treatment of alcoholic liver disease // *Annals of Hepatology*. 2008. № 7 (1). P. 5–15.
4. Абдурахманов Д. Т. Алкогольная болезнь печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007. № 6. С. 4–10.
5. Вовк Е. И. Алкогольная болезнь печени как системное заболевание: клинические ракурсы и тактика лечения // *РМЖ*. 2013. № 20. С. 993–996.
6. Мишушкин О. Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени // *Медицинский совет*. 2016. № 14. С. 52–57.
7. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2012. № 2. С. 62–68.
8. Шульгау З. Т., Сергазы Ш. Д., Криворучко Т. Н., Сагиндыкова Б. А., Гуляев А. Е. Исследование гепатопротекторных свойств РНК-препарата RN-13 на модели острого тетрахлорметанового гепатита у крыс // *Вестн. СурГУ. Медицина*. 2017. № 3. С. 58–63.
9. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учеб. пособие для врачей. М. : Форте Принт, 2012. 36 с.
10. Костюкевич О. И. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические последствия и аспекты патогенетической терапии // *Российский медицинский журнал, приложение Болезни органов пищеварения*. 2007. № 2. С. 62.
11. Pushpangadan P., Ijiru T. P., Dan V. M., George V. Hepatoprotective leads from plants // *Annals of Phytomedicine*. 2015. № 4. P. 4–17.
12. Литвиненко Ю. А. Эффективность совместного применения гепатопротекторов при экспериментальном остром токсическом гепатите: дис... канд. мед. наук. Томск, 2003. 130 с.
13. Коркин А. Л., Угорелова Е. А., Грибачева А. Е. Диагностическое значение лабораторных показателей холестаза и ферментативного профиля трансаминаз для оценки степени бактериохолии у пациентов с заболеваниями желчных путей // *Вестн. СурГУ. Медицина*. 2016. № 4. С. 26–29.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лившиц Инна Климентьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; e-mail: lik78.78@mail.ru.

ABOUT THE AUTHOR

Livshits Inna Klimentyevna – PhD (Medicine), Associate Professor, Hospital Therapy Department with the course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, Siberia State Medical University, Tomsk; e-mail: lik78.78@mail.ru.