

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов?



Т.Д. Звягинцева

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) – собирательное понятие, объединяющее различные по этиологии заболевания, сопровождающиеся развитием диффузного поражения печеночной паренхимы, которое характеризуется отклонением от нормы биохимических маркеров функции печени и продолжается более 6 мес. В последние десятилетия ХДЗП являются предметом активного изучения гепатологов и пристального внимания со стороны практикующих врачей. Прежде всего это связано с тем, что распространенность заболеваний печени с каждым годом возрастает во всем мире, причем наиболее часто данная патология развивается у лиц трудоспособного возраста, значительно снижая качество их жизни. Так, согласно опубликованным в 2008 г. в American Journal of Gastroenterology (B.P. Bell et al.) данным масштабного проспективного популяционного исследования, проведенного американскими учеными с целью оценки частоты и нозологической структуры впервые выявленных ХДЗП, ежегодно в США выявляют 63,9 их новых случаев на 100 тыс. населения, то есть у около 150 тыс. пациентов в год. При этом 2/3 всех случаев впервые выявленных ХДЗП составлял вирусный гепатит С (42%) или его сочетание с алкогольным поражением печени (22%); почти у 20% пациентов ХДЗП было впервые диагностировано уже на стадии цирроза печени. В Украине в настоящее время на диспансерном учете состоит более 280 тыс. больных хроническим гепатитом различной этиологии и более 40 тыс. больных циррозом печени (С.М. Ткач, 2009). Закономерными исходами ХДЗП (независимо от их этиологии), которые определяют неблагоприятный прогноз заболевания и при отсутствии возможности трансплантации органа неизбежно приводят к смерти больных, являются цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Многообразие факторов, способных вызвать диффузное поражение печеночной паренхимы, действительно поражает. Среди них – вирусы (возбудители вирусных гепатитов В, С, D, E и других), злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, различные аутоиммунные нарушения, влияющие токсических агентов, прием гепатотоксических лекарственных препаратов, наследственная патология, нарушения обмена веществ и др. В зависимости от этиологии и морфологического характера поражения печеночной паренхимы можно выделить следующие основные формы ХДЗП: гепатиты (вирусные, аутоиммунные, токсические, лекарственные, алкогольные), неалкогольный стеатогепатит, гепатозы (болезни наследственного и обменного характера), фиброзы и циррозы печени. При этом одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии является сочетанная патология печени, в частности вирусно-алкогольные поражения печени и так называемые перекрестные синдромы (overlap syndromes), подразумевающие сочетание аутоиммунного гепатита с каким-либо другим заболеванием печени. Общеизвестно, что сочетание разных патологий печени ускоряет прогрессирование поражения органа, ухудшает клиническое течение и прогноз, повышает частоту и скорость развития осложнений. В этом смысле особенно показателен пример вирусно-алкогольных поражений печени: около 52-54% пациентов, страдающих алкоголизмом, инфицированы вирусами гепатита В и С, у 25-30% больных с хроническим вирусным гепатитом С основным фактором, ухудшающим прогноз заболевания, является именно

хроническая интоксикация алкоголем. У злоупотребляющего алкоголем пациента с HCV-инфекцией формируется своеобразный порочный круг: с одной стороны, этанол как самостоятельный гепатотоксический агент оказывает цитопатическое воздействие на гепатоциты, усиливает их стеатоз и апоптоз, стимулирует фиброгенез и увеличивает вирусемии, а с другой – HCV-инфекция потенцирует гепатотоксичность этанола и его метаболитов, воздействуя на гепатоциты посредством сходных патогенетических механизмов.

В настоящее время важнейшее значение в патогенезе поражения печени на клеточном уровне при ХДЗП, в том числе и при сочетании вирусной инфекции и алкогольной болезни печени, придается активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушению функций фосфолипидов как основного структурного компонента клеточных

мембран, что приводит к повышению их проницаемости, угнетению клеточных биоэнергетических процессов, снижению уровня кофакторов (в частности, альфа-липоевой кислоты) в гепатоцитах и в конечном итоге способствует прогрессированию воспаления и некроза. Токсическое действие свободных радикалов при оксидативном стрессе также способствует активации звездчатых клеток печени, что в свою очередь усиливает синтез коллагена и стимулирует процессы фиброгенеза.

Процессы поражения паренхимы печени при ХДЗП клинически проявляются в виде различных хорошо известных клиницистам клиничко-лабораторных синдромов. Как правило, на первых этапах клинической манифестации и диагностики воспалительных ХДЗП врачи сталкиваются с признаками цитолитического синдрома; по мере прогрессирования заболевания и целенаправленной этиологической диагностики выявляются

характерные признаки мезенхимально-воспалительного, холестатического синдрома, а затем и синдрома печеночно-клеточной недостаточности (табл. 1).

Ранняя диагностика ХДЗП, основанная на клинической картине и биохимических маркерах поражения печени, позволяет своевременно начать адекватное лечение и замедлить прогрессирование заболевания. На следующем этапе, при выявлении у пациента ХДЗП, ключевое значение придается нозологической диагностике заболевания – точному установлению его этиологии, ведь основным направлением в лечении является использование лекарственных средств, непосредственно воздействующих на причину того или иного патологического процесса. Основные диагностические критерии наиболее распространенных ХДЗП представлены в таблице 2.

Вместе с тем при всем многообразии этиологических факторов и особенностей патогенеза прогрессирование ХДЗП в конечном итоге обусловлено проявлениями воспаления и фиброгенеза, приводящими в завершающей стадии к формированию цирроза печени и его осложнений (печеночная недостаточность и портальная гипертензия). Последние, как уже упоминалось, определяют тяжелый прогноз заболевания и высокую смертность пациентов. В этой связи помимо собственно этиотропного лечения целесообразно применять патогенетические средства, положительно влияющие на течение общепатологических процессов в гепатоцитах. Эту задачу призвано решить применение препаратов-гепатопротекторов, которые повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к патогенным воздействиям, тем самым способствуя сохранению и восстановлению структуры и функции гепатобилиарной системы. Сегодня в арсенале гастроэнтерологов очень много препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами, и решение о назначении того или иного гепатопротектора врач принимает на основании как клиничко-лабораторной картины ХДЗП у конкретного пациента, так и данных о механизме действия препарата, доказанности его клинической эффективности и безопасности. В зависимости от химической структуры и происхождения гепатопротекторы можно классифицировать на несколько основных групп:

- Препараты растительного происхождения.
- Препараты животного происхождения.
- Препараты на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).
- Аминокислоты и их производные.
- Витамины-антиоксиданты и витаминopodobные соединения.
- Препараты разных групп.

Исходя из известных особенностей патогенеза повреждения гепатоцитов при ХДЗП, ведущей роли в нем активации процессов ПОЛ и повреждающего воздействия свободных радикалов на мембраны гепатоцитов важнейшими компонентами патогенетической терапии должны быть цитопротекция, коррекция расстройств перекисидации, сдерживание процесса фиброобразования ткани печени и восстановление метаболизма в гепатоцитах. В этой связи пристального внимания гастроэнтерологов заслуживают гепатопротекторы, общим фармакологическим свойством которых является эффект стабилизации мембран гепатоцитов, в частности

Таблица 1. Основные клиничко-лабораторные синдромы диффузных заболеваний печени

Клиничко-лабораторный синдром	Характерные клиничко-биохимические признаки
Цитолитический	Повышение в плазме крови уровня индикаторных ферментов – АсАТ, АлАТ, ЛДГ и ее изоферментов – ЛДГ4 и ЛДГ3 Повышение в плазме крови специфических печеночных ферментов: фруктозо-1-фосфатальдозаза, сорбитдегидрогеназа Повышение в плазме крови концентрации ферритина, сывороточного железа, витамина В ₁₂ и билирубина (преимущественно за счет конъюгированной фракции)
Холестатический	Повышение в плазме крови щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, Р-липопротеинов, конъюгированной фракции билирубина, желчных кислот, фосфолипидов
Мезенхимально-воспалительный	Гипергаммаглобулинемия Повышение показателей белково-осадочных проб, увеличение СОЭ, появление в крови продуктов деградациии соединительной ткани (С-реактивный белок, серомукоид и др.) Появление антител к субклеточным фракциям гепатоцита, ревматоидного фактора, антимитохондриальных и антиядерных антител Изменение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	Уменьшение содержания в плазме крови общего белка (особенно альбумина), трансферрина, холестерина, II, V, VII факторов свертывания крови, холинэстеразы, альфа-липопротеинов Повышение билирубина за счет неконъюгированной фракции

Таблица 2. Методики нозологической диагностики наиболее распространенных ХДЗП

Диагноз	Методы диагностики	
	Скрининговые	Уточняющие
Хронический вирусный гепатит В (ХВГ-В), ассоциированный с репликативной фазой HBV	HBsAg+, АлАТ, АсАТ ↑ или N, анти-HBc+	ДНК HBV +, HBeAg + (инфицирование «диким» штаммом HBV), или HBeAg – (инфицирование «мутантным» штаммом HBV)
ХВГ-В, ассоциированный с нерепликативной фазой HBV	HBsAg +, АлАТ, АсАТ - N	ДНК HBV -
Хронический вирусный гепатит D (ХВГ-D)	HBsAg +, анти-HDV+, АлАТ ↑↑, АсАТ ↑↑	РНК HDV+
Хронический вирусный гепатит С (ХВГ-С)	анти-HCV+	РНК HCV+ Для определения тактики дальнейшего лечения следует также исследовать: генотип HCV и уровень вирусной нагрузки, АлАТ, АсАТ, щелочную фосфатазу, сывороточное железо, гамма-глобулины, γ-глутамилтранспептидазу
Токсические поражения печени	HbsAg -, анти-HCV -, ГГТП ↑	АлАТ, АсАТ, ЩФ, гамма-глобулины
Аутоиммунный гепатит	HbsAg -, анти-HCV -, гамма-глобулины ↑↑↑, АлАТ ↑↑↑, АсАТ ↑↑↑	Аутоантитела АНА +/-, АМА -
Болезнь Вильсона-Коновалова	HbsAg -, анти-HCV -, кольца Кайзера-Флейшнера +	Церулоплазмин ↓, медь в моче ↓, генетические исследования +
Гемохроматоз	Сывороточное железо ↑, глюкоза крови ↑ или N	Ферритин ↑↑↑, генетические исследования +
Холестатические поражения печени	ЩФ ↑↑, ГГТП ↑↑, УЗИ билиарной системы -	АМА +, ЭРХПГ N

Примечание: АНА – антиядерные антитела, АМА - антимитохондриальные антитела, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, ↑↑↑ – повышение уровня, N – нормальный уровень.

препараты на основе альфа-липовой кислоты (Берлитион) и эссенциальных фосфолипидов. Альфа-липовая кислота – универсальный ферментативный кофактор окислительного метаболизма в организме человека, обладающий мощным антиоксидантным потенциалом. Она восстанавливает запас внутриклеточного глутатиона в гепатоцитах, предупреждает повреждение митохондрий и подавляет синтез оксида азота гепатоцитами и клетками Купфера. Две тиоловые группы, входящие в состав молекулы альфа-липовой кислоты, способны связывать соли тяжелых металлов и токсические продукты метаболизма, что приобретает особое значение при токсических поражениях печени. Стимулируя окисление жирных кислот гепатоцитами, альфа-липовая кислота предупреждает их жировую дистрофию, которая, как известно, является морфологическим субстратом дальнейших фибротических и цирротических изменений печени при ряде распространенных ХДЗП, в частности при неалкогольном стеатогепатите и алкогольной болезни печени. К биологическим свойствам альфа-липовой кислоты относится улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов ее окисления; снижение интенсивности процессов гликозилирования белка и концентрации жирных кислот в плазме крови; подавление процессов липолиза; снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови; увеличение уровня протеинов в сыворотке крови; радиопротекторное действие; повышение устойчивости клеток к гипоксии; потенцирование противовоспалительного действия глюкокортикоидов; желчегонный и спазмолитический эффекты. Еще один интересный эффект альфа-липовой кислоты заключается в наличии у нее антагонизма к этанолу – она увеличивает соотношение НАДФ/НАД⁺ посредством клеточного восстановления в дигидролиповую кислоту при глюконеогенезе и окислении жирных кислот. Кроме того, альфа-липовая кислота обладает иммуностимулирующим действием, улучшает кровоснабжение печени, уменьшает воспалительно-некротические явления в печеночной ткани. Применение

альфа-липовой кислоты в качестве гепатопротектора обеспечивает клинический эффект и расширяет комплекс фармакотерапевтических мероприятий, используемых в патогенетическом лечении ХДЗП. Возможно ли еще более ускорить темпы регресса клинико-лабораторных проявлений поражения печени и достичь еще более впечатляющих результатов? На наш взгляд, положительно ответить на этот вопрос можно уже сегодня, и ответ кроется в комбинированном применении альфа-липовой кислоты с препаратами другого класса гепатопротекторов – ЭФЛ. Несмотря на то что альфа-липовая кислота и ЭФЛ относятся к разным группам гепатопротекторов, при комбинированном применении они оказывают выраженное синергичное действие. ЭФЛ встраиваются в поврежденные участки мембран гепатоцитов, активизируют синтез эндогенных фосфолипидов, увеличивают эластичность и текучесть мембран. Поскольку альфа-липовая кислота и ЭФЛ потенцируют действие друг друга, их комбинированное применение у больных с ХДЗП позволяет усилить процессы мембранопротекции и репарации, блокировать отрицательное воздействие окислительного стресса.

О том, что комплексное применение препарата Берлитион и ЭФЛ дает возможность повысить эффективность патогенетического лечения больных с ХДЗП и улучшить качество их жизни, убедительно свидетельствуют данные проведенных нами на клинической базе кафедры гастроэнтерологии ХМАПО клинических исследований, в которых участвовали пациенты с ХДЗП различной этиологии. Так, многообещающие клинико-биохимические результаты получены при курсовом применении Берлитиона (по 600 мг в сутки перорально после еды на протяжении 3 нед, затем на протяжении 1 мес по 300 мг в сутки) и комплекса ЭФЛ по аналогичной схеме у пациентов с вирусно-алкогольной этиологией ХДЗП. У всех пациентов, включенных в данное исследование, при лабораторном исследовании методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции было верифицировано наличие маркеров вирусно-гепатита В, С, а в клинической картине

отмечались синдромы цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного синдрома. Обязательным условием терапии был отказ от употребления алкоголя. Следует отметить, что у пациентов с выраженным болевым, диспептическим, холестатическим и цитолитическим синдромом (43% больных в исследовании) оправдало себя начало терапии с внутривенного введения Берлитиона 600 мг и ЭФЛ в течение 7 дней с последующим переходом на указанный режим перорального приема. Как показал анализ полученных результатов, комбинированная гепатопротекторная терапия препаратами Берлитион и ЭФЛ обеспечила выраженный регресс основных клинико-лабораторных синдромов поражения печени, а также уменьшение размеров печени по сравнению с исходными. Уровень АЛТ, АсАТ, ЩФ снизился в среднем на 50% от исходных значений, γ -ГТП – на 25%. Также было достигнуто достоверное снижение активности процессов ПОЛ и повышение антиоксидантной активности сыворотки крови.

Сходные положительные результаты комплексной терапии Берлитион и ЭФЛ были получены нами и в другом клиническом исследовании, в котором принимали участие 28 пациентов с хроническим алкогольным гепатитом. Такая схема терапии обеспечивала не только своевременную достоверную регрессию основных биохимических маркеров поражения печени (рис. 1), но и улучшение качества жизни больных (при условии полного отказа от употребления алкоголя).

Кроме того, при изучении влияния Берлитиона и ЭФЛ на иммунологические показатели пациентов с хроническим алкогольным гепатитом, которое было проведено в рамках данного исследования, были выявлены иммунокорректорные свойства обоих препаратов: уже к концу 2-й недели лечения у больных было выявлено повышение общего

количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов (CD4⁺), Т – супрессоров (CD8⁺), снижение количества В-лимфоцитов (CD20⁺), ИРИ (CD4⁺/CD8⁺), нормализовалось количество ЦИК, иммуноглобулинов А и G (рис. 2).

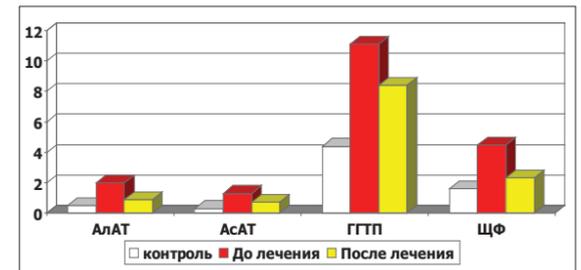


Рис. 1. Динамика биохимических показателей у больных хроническим алкогольным гепатитом на фоне терапии Берлитионом и эссенциальными фосфолипидами

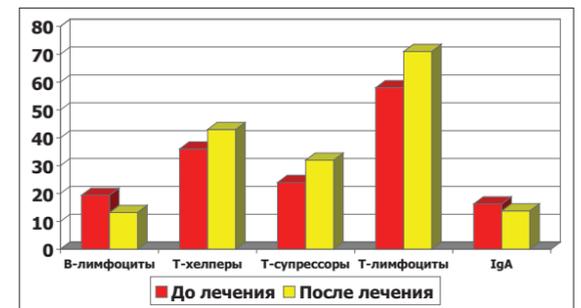


Рис. 2. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета на фоне терапии Берлитионом и эссенциальными фосфолипидами

В заключение хочется подчеркнуть, что распространенность и разнообразие ХДЗП в популяции сегодня очень значительны, равно как велико многообразие открытых к настоящему времени препаратов с гепатопротекторными свойствами. Поэтому задача практикующего врача – применить оптимальные для данного пациента гепатопротекторы в оптимальном терапевтическом режиме, полностью раскрыв потенциал этой уникальной группы лекарственных средств. И она вполне по плечу современным гастроэнтерологам и гепатологам.

37

ПРИРОДНИЙ АНТИОКСИДАНТ МЕТАБОЛІЧНИЙ ЗАСІБ ГЕПАТОПРОТЕКТОР



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

№ П.07.00/01961
№ UA/6426/01/01
№ UA/6426/02/01
№ UA/6426/02/02
№ UA/6426/01/02