

Гепатопротекция при терапии хронического гепатита алкогольной этиологии

В.В.Скворцов, А.В.Тумаренко
Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолГМУ

Проблема хронических поражений печени является одной из основных и сложных в гастроэнтерологии. Хронические гепатиты включают широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени разной этиологии.

Среди всех форм хронических диффузных заболеваний печени приблизительно 24% приходится на долю алкогольной болезни печени (АБП). Большинство исследователей считают, что прием 40–80 г/сут этанола на протяжении 10–12 лет или более 80 г/сут не менее 5 лет значительно увеличивает риск развития АБП. Одной из форм алкогольной болезни печени является хронический алкогольный гепатит. Хронический алкогольный гепатит формируется у 20–30% больных с хроническим алкоголизмом. Под хроническим алкогольным гепатитом понимают хроническое поражение печени воспалительного характера, вызванное токсическим воздействием этанола на печень.

Патогенез АБП и алкогольного гепатита

Известно, что 90–98% алкоголя, попавшего в организм, метаболизируется в печени преимущественно путем окисления, которое происходит в несколько этапов.

Основными этапами окисления алкоголя в печени являются окисление до ацетальдегида с высвобождением водорода; окисление ацетальдегида до уксусной кислоты, которая превращается в ацетилкоэнзим А; ацетилкоэнзим А включается в цикл Кребса и окисляется до CO_2 и H_2O .

Также в метаболизме алкоголя принимают участие цитохром Р-450-зависимая микросомальная этанолюксисляющая система, которая локализуется в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулаума и наряду с метаболизмом алкоголя участвует в детоксикации лекарственных препаратов, а также каталазная система, окисляющая алкоголь (находится в цитоплазме и митохондриях).

При малых концентрациях в крови этанола включаются алкогольная

дегидрогеназа и цитохром Р-450-зависимая микросомальная этанолюксисляющая система.

При высоких концентрациях алкоголя в крови метаболизм этанола происходит за счет цитохром Р-450-зависимой и каталазной систем. Существенную роль в повреждении печени при злоупотреблении алкоголем играет иммунологическая составляющая.

Участие гуморальных механизмов проявляется прежде всего в повышении уровня сывороточных Ig, преимущественно за счет IgA, и отложении IgA в стенке печеночных синусоидов. Кроме того, в невысоком титре выявляются сывороточные антитела к компонентам ядра и гладкой мускулатуре, а также антитела к неоантитенам (алкогольному гиалину и ацетальдегид-белковым комплексам).

Отражением клеточных механизмов служит циркуляция цитотоксических лимфоцитов у больных с острым алкогольным гепатитом. CD4- и CD8-лимфоциты обнаруживаются также в воспалительных печеночных инфильтратах, наряду с повышенной мембранной экспрессией молекул HLA классов I и II. В роли антигенов-мишеней в данном случае, по-видимому, также выступают продукты взаимодействия метаболитов этанола и клеточных структур. Это подтверждается корреляцией количества ацетальдегид-белковых комплексов в биоптатах печени с параметрами активности заболевания.

У больных с АБП выявляют повышенные концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), которые участвуют во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-8 (фактор хемотаксиса нейтрофилов) через стимуляцию продукции активных форм кислорода и оксида азота вызывают повреждение клеток-мишеней, обуславливая картину полиорганной недостаточности при остром алкогольном гепатите. На стадии цирроза в качестве мощного стимулятора перечисленных цитокинов присоединяется бактериальный эндотоксин, в избы-

точных количествах проникающий в системную циркуляцию благодаря повышенной проницаемости кишечной стенки.

Тяжесть патологии печени зависит от количества и продолжительности систематически употребляемого алкоголя. При неадекватном поступлении его в организм в результате образования токсических веществ наряду с жировой и белковой дистрофией возникают некрозы гепатоцитов, мезенхимально-воспалительная реакция с возможным развитием токсического гепатита с прогрессирующим течением и с возможным исходом в цирроз печени. Систематический прием алкоголя приводит к гипоксии и некрозу паренхимы печени, главным образом в зоне центральных вен (центроlobулярные некрозы). Некрозы гепатоцитов являются основной причиной коллагеногенеза и фиброгенеза.

Морфологически при развернутой картине острого алкогольного гепатита гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии; практически обязательное присутствие последней послужило поводом для введения термина «алкогольный стеатогепатит». Тельца Мэллори представляют собой при окраске гематоксилином и эозином пурпурно-красные цитоплазматические включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Тельца Мэллори характерны для алкогольного поражения печени, однако могут встречаться и при гепатитах другой этиологии. Имеется в той или иной степени выраженный фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Типичным признаком является лобулярная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с участками фокального некроза. В разной степени выражен внутрипеченочный холестаз.

Хронический алкогольный гепатит сопровождается характерной клинической картиной хронического гепатита, включающей наличие боли в правом подреберье, выраженной астенизации, диспептических явлений, гепатомегалии, желтухи.

Важнейшая задача диагностики АБП – тщательный сбор алкогольного анамнеза. Учитывая склонность пациентов скрывать злоупотребление спиртными напитками, для практического применения предложены анкеты, из которых наибольшей известностью пользуется SAGE (аббревиатура составлена по ключевым словам вопросов на английском языке):

- Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
- Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Ваше злоупотребление спиртными напитками?
- Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
- Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя?

Каждому положительному ответу на вопрос присваивается 1 балл; 2 и более набранных баллов указывают на скрытое пристрастие к алкоголю.

При объективном исследовании следует обращать внимание на так называемые алкогольные стигмы, к которым относятся расширение сосудов носа и склер, увеличение околоушных желез, атрофия мышц плечевого пояса, яркие сосудистые звездочки, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, атрофия яичек, чувствительная гепатомегалия. Мультиорганный поражение у алкоголиков включает периферическую полинейропатию, энцефалопатию, миокардиодистрофию, хронический панкреатит, нефропатию и другие нозологические формы. Наиболее постоянные признаки – умеренное увеличение и уплотнение печени и болезненность ее при пальпации.

При биохимических методах исследования отмечается увеличение сывороточных трансаминаз, что определяется степенью активности воспалительного процесса в печени: гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), аспаргатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) увеличиваются в 2–5 раз по сравнению с нормальными значениями, соотношение АСТ/АЛТ превышает 2, повышается уровень сывороточных триглицеридов, билирубина и холестерина, щелочной фосфатазы (особенно при холестазах), концентрация циркулирующих иммунных комплексов и IgA. Характерным диагностическим признаком является значительное снижение сывороточных трансаминаз на фоне абстиненции. При диагностике необходимо исключить наличие сывороточных маркеров вирусов гепатита В, С, D. При выраженной активности чаще наблюдаются явления холестаза, что сопровождается гипербилирубинемией преимущественно за счет его прямой фракции. Многократно повышается уровень ГГТП, увеличивается содержание щелочной фосфатазы (особенно при холестазах), концентрация IgA. В последние годы за рубежом в качестве нового маркера алкогольной интоксикации предложен безуглеводистый трансферрин, повышение концентрации в крови которого происходит при регулярном приеме 60 г и более этанола в сутки.

При ультразвуковом исследовании выявляют умеренное или незначительное увеличение печени, структура паренхимы остается достаточно однородной с умеренным повышением эхогенности органа.

При дальнейшем злоупотреблении алкоголем практически неизбежно развитие цирроза печени.

Для определения степени гистологической активности вычисляется индекс гистологической активности по Knodell

Показатели

I. Перипортальные и мостовидные некрозы:

- отсутствуют – 0 баллов;
 - слабо выраженные ступенчатые некрозы – 1;
 - умеренные ступенчатые некрозы (до 50% периферии большинства портальных трактов) – 3;
 - выраженные ступенчатые некрозы (более 50% большинства портальных трактов) – 4;
 - умеренные ступенчатые некрозы и мостовидные некрозы – 5;
-

- выраженные ступенчатые некрозы и мостовидные некрозы – 6;
 - мультилобулярные некрозы – 10 баллов.
- II. Внутривенная дегенерация и очаговые некрозы:
- нет – 0 баллов;
 - слабовыраженные (ацидофильные тела, баллонная дегенерация и/или разбросанные фокусы гепатоцеллюлярного некроза в 1/3 долек печени) – 2;
 - умеренные (вовлечено 1/3–2/3 долек печени) – 3;
 - выраженные (вовлечено больше 2/3 долек печени) – 4 балла.
- III. Портальное воспаление:
- отсутствует – 0 баллов;
 - слабое (клетки воспалительного инфильтрата менее чем в 1/3 портальных трактов) – 1;
 - умеренное (воспалительная инфильтрация в 1/3–2/3 портальных трактов) – 3;
 - выраженное (обильная воспалительная инфильтрация более чем в 2/3 портальных трактов) – 4 балла.
- IV. Фиброз
- отсутствует – 0;
 - фиброз портальных трактов – 1;
 - мостовидный фиброз (портальный или портоцентральный) – 3;
 - цирроз – 4 балла.
- Максимальная сумма баллов (без учета фиброза) составляет 18.

Соответствие гистологической активности и активности процесса

Индекс гистологической активности (баллы)

Активность процесса:

- 1–3 – минимальная;
- 4–8 – низкая;
- 9–12 – умеренная;
- 13–18 – высокая.

Повышение уровня АЛТ в 1,5 раза по сравнению с нормой во многих случаях (но не всегда) соответствует минимальной активности 2 балла:

- 1) в 2–3 раза выше нормы – слабая активность (2 балла);
- 2) в 3–10 раз – умеренная (3 балла);
- 3) более чем в 10 раз – выраженная активность воспалительного процесса в печени.

Для определения тяжести гепатита используется коэффициент Мэддрей, вычисляемый как 4,6 × разность между протромбиновым временем у больного и в контроле + сывороточный билирубин (в ммоль/л). У больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации превышает 50%.

Лечение

Первым и обязательным условием является полное прекращение употребления алкоголя, без чего про-

грессирование заболевания почти неизбежно. Во многих случаях выполнение только этого условия приводит к обратному развитию патологических изменений в печени. Следует учитывать, что полностью отказываются от употребления алкоголя после сообщения диагноза АБП не более 1/3 пациентов; столько же значительно сокращают количество потребляемых спиртных напитков, около 30% игнорируют рекомендации врача.

Дефицит питания при алкогольном гепатите определяется практически у каждого пациента, тяжесть поражения печени коррелирует с выраженностью трофологической недостаточности. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал/сут с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела (при отсутствии энцефалопатии) и достаточным количеством витаминов (особенно группы В, фолиевой кислоты) и ненасыщенных жирных кислот, дефицит которых наиболее часто наблюдается у пьющих пациентов.

Главными задачами при лечении хронического алкогольного гепатита являются защита гепатоцитов от разрушения, уменьшение или устранение воспаления в печеночной ткани, сдерживание развития фиброза печени и профилактика формирования цирроза печени.

Липоевая кислота назначается внутрь по 0,025–0,05 г 3 раза в день после еды в течение 20–30 дней, препарат Берлитион 300 (α-липоевая кислота) – по 2 таблетки в день перед едой один раз.

Аденометионин, Глутаргин, Гепасол А усиливают антиоксидантную систему, восстанавливают запасы внутриклеточного глутатиона и мембранные структуры гепатоцитов, оказывают детоксицирующее действие, ускоряют регенерацию печеночной ткани, замедляют развитие фиброза, устраняют внутрипеченочный холестаз, вызванный алкоголем. Аденометионин назначают внутривенно или внутримышечно по 800 мг/сут в течение 2 нед, затем перорально по 800 мг 2 раза в сутки от 1 до 2 мес, а также для купирования абстинентного синдрома. Гепасол А 500 мл вводят внутривенно капельно со скоростью 40 капель/мин (препарат противопоказан при обострении язвенной болезни). Глутаргин 4% или 40% растворы в ампулах по 5 и 10 мл для внутривенного введения применяют на протяжении 5–15 сут, затем переходят на таблетки (по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 1–2 мес).

Энтеросорбенты (Энтеросгель, Полисорб, Силлард) на основе кремнезема, обладающие высокой гидрофильностью и погложительной способностью в отношении то-

ксических факторов (алкоголя), назначают в виде 1% водного раствора в первые 3–5 дней по 4–6 г/сут, в дальнейшем в течение 3–6 дней по 2–3 г/сут. Курс энтеросорбции – 6–10 дней.

В период обострения назначают ежедневно внутримышечно 100 мкг витамина В₁₂ (оксикобаламин, цианкобаламин) в течение 5 дней. С целью более быстрого купирования алкогольного абстинентного синдрома и алкогольной интоксикации дополнительно ежедневно вводится 10–15 мл (600–900 мг) метадоксила (препарат для внутривенного введения растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы) в течение 5–7 дней. При высокой степени активности гепатита назначается кортикостероидная терапия. Влияние стероидной терапии на выживаемость больных сохраняется в течение 1 года, однако в дальнейшем без лечения нивелируется на протяжении 2 лет, что связано с формированием и прогрессированием цирроза печени.

Имеются указания на улучшение клинико-биохимической и гистологической картины на фоне применения у больных с алкогольным гепатитом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), что, вероятно, связано не только с ее антихолестатическим эффектом, но и с подавлением секреции провоспалительных цитокинов. Препараты УДХК являются идеальными гепатопротекторами, их назначают в суточной дозе 13–15 мг на 1 кг массы тела на протяжении 3–6 мес; у всех больных они значительно снижают уровни печеночных ферментов и билирубина независимо от выраженности холестаза.

Важнейшим моментом в определении правильной тактики лечения у больных с хроническим гепатитом алкогольной этиологии является назначение гепатопротекторов.

Одним из препаратов, корректирующих желчеобразование, желчевыделение и оказывающих гепатопротективный эффект, является Гепабене – комбинированный фармакологический препарат растительного происхождения. Гепабене представляет собой сочетание натуральных растительных компонентов: плодов расторопши пятнистой (*fructus silybi mariani*) со стандартизированным количеством флавоноидов (50 мг силимарина, из них не менее 22 мг составляет силибинин) и экстрактов дымянки аптечной (*fumaria officinalis*), содержащей не менее 4,13 мг алкалоидов дымянки аптечной в пересчете на протопин.

Экстракт плодов расторопши, помимо протективного действия, оказывает мембраностабилизирующий, антиоксидантный, антифибротический, противовоспалительный эффекты. Вследствие этого

препарат Гепабене обосновано применяется при хронических заболеваниях печени разной этиологии.

Протективное действие силимарина обусловлено его взаимодействием с транспортными белками мембраны гепатоцита и, таким образом, предотвращением попадания токсических веществ внутрь клетки. Силимарин может проникать внутрь клеточного ядра, взаимодействовать с РНК-полимеразой, приводя к увеличению количества рибосом и повышенному синтезу структурных функциональных белков. Он стимулирует синтез белка, способствует регенерации гепатоцитов, улучшая таким образом функцию печени при ее острых и хронических заболеваниях и функциональных расстройствах билиарного тракта. Подобными эффектами обладает силибинин, имеющий большую, чем силимарин, биологическую активность.

Антиоксидантный эффект обусловлен взаимодействием силимарина со свободными радикалами в печени и превращением их в менее окислительные соединения, что приводит к уменьшению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и торможению дальнейшего разрушения клеточных структур. Силимарин, взаимодействуя с компонентами клеточной мембраны гепатоцита, предотвращает изменения ее липидного слоя, улучшает метаболизм липопротеинов, нормализует их содержание в плазме крови, угнетает синтез холестерина в печени и ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности. Наряду с этим, силимарин усиливает процессы детоксикации, стабилизирует запасы глутатиона (одного из ведущих антиоксидантов), концентрация которого может снижаться при воздействии токсических веществ (в том числе и алкоголя). При участии глутатиона осуществляется переход жирорастворимых в водорастворимые токсины, что способствует их ускоренному выведению через почки. Более 80% препарата выделяется с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов. Под влиянием кишечной микрофлоры значительная часть силимарина (до 40%) реабсорбируется, уча-

ствуя в энтерогепатической циркуляции. Наряду с этим, силибинин, являющийся одним из активных алкалоидов расторопши пятнистой, имеет фенольную структуру и обладает способностью улавливать свободные радикалы и эффективно прерывать патологический цикл перекисного окисления липидов; при этом он тормозит как образование малонового диальдегида, так и повышенное поглощение кислорода.

Противовоспалительная активность силимарина связано с ингибированием нуклеинового фактора (NF- κ B), протеинкиназы, замедлением активации звездчатых ретикулоцитов, а также снижением коллагенообразования.

Противовоспалительная активность препарата обусловлена ингибированием синтеза лейкотриенов и прерыванием 5-липоксигеназного пути воспаления. Показана выраженная ингибиторная активность в отношении лейкотриена В₄ (LTB₄), κ B NF- κ B в эксперименте на культуре купферовских клеток.

Второй растительный компонент Гепабене, содержащий алкалоиды, – фумария, обладает спазмолитическим, холеретическим, холекинетическим и антилитолитическим эффектами. Протопин – основное действующее вещество дымянки аптечной – увеличивает выработку эндогенного холецистокинина и секретирует в норме регулирующих продукцию желчи, моторику желчевыводящих путей и работу сфинктерного аппарата. Применение дымянки аптечной приводит к нормализации как ослабленного, так и усиленного холереза, стабилизации дебита секретируемой желчи. Препарат обладает спазмолитическим эффектом, снижает тонус сфинктера Одди, предупреждает развитие конкрементов в протоковой системе, регулирует процессы желчевыделения, облегчая поступление желчи в кишечник. Кроме того, благодаря механизму обратной связи фумария снижает всасывание холестерина в кишечнике, секрецию холестерина в желчь и синтез холестерина в печени, что уменьшает литогенность желчи и нормализует ее биохимический состав. Фумария опосредованно стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы,

улучшает пищеварительные процессы, восстанавливает микробиocenоз кишечника.

Результаты многообразных позитивных воздействий Гепабене явились обоснованием для его использования при хроническом алкогольном гепатите, как и при многих других гастроэнтерологических заболеваниях. Гепабене принимают во время еды (либо после еды) по 1 капсуле 3 раза в день. Доза препарата может быть увеличена до 6 капсул в день (по 2 капсулы 3 раза в день). При ночных болях целесообразно принимать дополнительно 1 капсулу перед сном. Препарат создан на основе натуральных продуктов и хорошо переносится больными. При соблюдении рекомендуемой схемы приема побочных эффектов обычно не возникает.

Литература

1. Алейник СИ, Лео МА, Алейник МК, Либер ЧС. Алкогольно-индуцированный печеночный окислительный стресс: защита путем фосфолипидного насыщения. *Бол. мед. свободн. радик.* 1999; 26: 609–19.
2. Буеверов АО. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Бол. орг. пищевар.* 2000; 3 (1): 16–8.
3. Буеверов АО, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Алкогольная болезнь печени. *Рос. мед. журн.* 2001; 2 (3): 61–5.
4. Ильченко ЛЮ. Применение Гепабене в лечении больных с гепатобилиарной патологией. *Трудн. пациент.* 2007; 12.
5. Хазанов АИ. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 2: 6–15.
6. Abittan C, Lieber C. Alcoholic liver disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 1999; 9–10: 257–63.
7. Bosron WF, Ebrigg T, Li TK. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 126–38.
8. Cbedid A, Mendenhall CL, Moritz TE. Cell-mediated hepatic injury in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1993; 2: 254–60.
9. French SW, Nash J, Sbitabata P et al. Pathology of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 154–64.
10. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* 1994; c. 1085–99.
11. Mioni D, Burra P, Pujatti A et al. Carbohydrate deficient transferrin (CDT) levels in alcohol abusers with and without severe liver disease. *Gut* 1997; 43 (1): A181.
12. Orrego H, Blake JE, Blendis LM et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. Part 2: Influence of drop-out rates and of continued alcohol consumption in a clinical trial. *J Hepatol* 1994; 20: 343–9.
13. Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 653–6.
14. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system.* 10 ed. Blackwell Science, 1997; p. 309–15.

Индекс лекарственного препарата
Комбинированный препарат
растительного происхождения:
ГЕПАБЕНЕ (Ратифарм)

———— * ————