

АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

Радченко В. Г., Приходько Е. М.

ГБОУ ВПО

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. Санкт-Петербург

Кафедра внутренних болезней с циклом терапии и нефрологии ФПК

Приходько Егор Михайлович

E-mail: Noric2007@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования состояла в оценке эффективности Холита в комплексном лечении алкогольного гепатита. Обследовано 72 больных с верифицированным хроническим алкогольным гепатитом, 37 из которых проведено комплексное лечение с включением Холита. Установлено, что Холит в комплексном лечении пациентов с хроническим алкогольным гепатитом способствует улучшению общего состояния, исчезновению клинических, объективных признаков заболевания, нормализации лабораторных и инструментальных показателей.

Ключевые слова: хронический алкогольный гепатит, Холит, липидный обмен, антиоксидантная система.

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate Kholit efficiency in complex treatment of alcoholic hepatitis. 72 patients with proved chronic alcoholic hepatitis were examined. 37 of them underwent complex treatment including Kholit. Kholit in complex treatment of patients with chronic alcoholic hepatitis was shown to promote improvement of the general patient's state, disappearance of objective signs of the disease, normalization of laboratory and instrumental data.

Keywords: chronic alcoholic hepatitis, Kholit, lipid metabolism, antioxidant system.

Алкогольный гепатит — прогрессирующее дегенеративно-воспалительное повреждение печени на фоне злоупотребления спиртными напитками относится к алкогольной болезни печени (АБП).

Новым перспективным средством в лечении заболеваний печени является Холит — многокомпонентный препарат растительного происхождения, включающий комплекс биологически активных веществ, в состав которого входят: экстракты листьев почечного чая (*Orthosiphon stamineus*) — 48,4 мг, листьев осота огородного (*Sonchus oleraceus*) — 48,4 мг, листьев шелково-чашечника курчавого (*Strobilanthus crispus*) — 44 мг, травы филлантуса нирури (*Phyllanthus niruri*) — 44 мг, корневищ императы цилиндрической (*Imperata cylindrica*) — 22 мг, плодов перца кубебы (*Piper cubeba*) — 6,6 мг, листьев папайи (*Carica papaya*) — 6,6 мг. Холит обладает гепатопротективным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, препятствует

образованию желчных камней, способствуют их выведению из желчного пузыря и желчевыводящих путей, обладает холекинетическим, противовоспалительным и антиспастическим действием, нормализует липидный спектр за счет нормализации уровня холестерина и желчных кислот.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка клинической эффективности комплексной терапии, включающей Холит у больных ХАГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В испытании участвовали 72 больных хроническим алкогольным гепатитом (19 женщин и 53 мужчин) в возрасте от 38 до 62 лет (средний возраст 46,3 ± 3,93 года). Вес больных колебался от 51 до 69 кг (в среднем 60,4 ± 1,45 кг). Все пациенты в течение длительного времени злоупотребляли алкогольными напитками. Для обеспечения генетической

Таблица 1

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХАГ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, АБС. ЧИСЛО (%)				
Признаки	Группа I, n = 37		Группа II, n = 35	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Астенический синдром	32 (86,4)	5 (13,5)*	30 (85,7)	9 (25,7)
Лихорадка	10 (27)	1 (2,7)*	10 (28,5)	6 (17,1)
Иктеричность кожи и слизистых	33 (89,1)	5 (13,5)*	30 (85,7)	12 (34,2)
Диспепсический синдром	22 (59,4)	5 (13,5)*	21 (60,0)	10 (28,5)

* Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХАГ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, $x \pm m_x$				
Показатели	Группа I, n = 37		Группа II, n = 35	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
АсАТ, ЕД/л	137,4 \pm 17,3	36,1 \pm 8,7*	133,3 \pm 18,1	89,4 \pm 10,8
АлАТ, ЕД/л	86,2 \pm 12,7	38,4 \pm 6,3*	78,7 \pm 10,2	57,2 \pm 8,7
ГГТП, ЕД/л	235,4 \pm 28,4	147,3 \pm 26,2*	213,2 \pm 29,7	174,8 \pm 27,7
Прямой билирубин, мкмоль/л	46,7 \pm 8,8	21,3 \pm 7,2*	47,7 \pm 8,9	30,7 \pm 6,4
ЩФ, ЕД/л	116,4 \pm 16,454	65,4 \pm 15,287*	109,2 \pm 17,935	79,6 \pm 14,286

* Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХАГ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, $x \pm m_x$				
Показатели	Группа I, n = 37		Группа II, n = 35	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Общий белок, г/л	57,4 \pm 3,4	67,7 \pm 3,2*	58,9 \pm 3,8	62,8 \pm 3,9
Альбумин, г/л	39,4 \pm 2,8	48,1 \pm 2,2*	38,1 \pm 2,7	39,3 \pm 2,3
ПТИ, %	64,3 \pm 5,3	79,4 \pm 5,8*	63,7 \pm 7,4	73,2 \pm 6,9

* Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

однородности наблюдаемой группы в исследование включались только европеоиды. Методом свободной выборки больные были поделены на две группы: I (основная) — 37 человек и II (группа сравнения) — 35 человек. Пациенты II группы получали комплексное лечение, названное стандартным, включающее массивную инфузионную терапию, поливитаминовый комплекс. Программа лечения пациентов в I группе, помимо вышеуказанной схемы, включала дополнительное назначение Холита по 2 капсулы три раза в день во время еды в течение 30 дней. Важное прогностическое значение в плане выживаемости и показания к назначению патогенетической терапии представляла оценка коэффициента Мэддрей, величина которого у исследуемых колебалась от 25 до 32 (в I группе его средние показатели составили $29,1 \pm 8,6$, а во II — $28,4 \pm 8,2$).

Критерии включения:

- установленный диагноз алкогольного гепатита (алкогольный анамнез, данные за длительное злоупотребление алкоголем);
- клинические проявления заболевания (астения, желтуха, диспепсия, лихорадка, гепатомегалия, другие симптомы);
- наличие полисистемности поражения органов (сердце, почки, поджелудочная железа, нервная система и др.);
- лабораторные показатели, исключение маркеров (ВГВ, ВГД, ВГС);
- УЗИ, КТ, МРТ, ФГДС;
- документированное, подписанное и информированное согласие на участие в исследовании;
- способность пациента выполнять процедуры исследования.

Критерии исключения:

- наркотическая зависимость;
- наличие вирусов гепатита В, С, Д;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- аутоиммунные заболевания печени;
- опухоль печени;
- язвенная болезнь; воспаления и печеночно-клеточная недостаточность;
- индивидуальная непереносимость препарата.

До и через тридцать дней лечения оценивались показатели критерия эффективности и параметры безопасности препарата, включающие:

- физикальный осмотр, клинические и биохимические анализы крови (показатели синдромов цитолиза, холестаза, иммунного, липидного спектра крови, антиоксидантной системы и малонового диальдегида, уровень цитокинов);
- характер жирового и некротического поражения печени оценивали по данным УЗИ, компьютерной, магнитно-резонансной томографии.

Все пациенты соблюдали режим отказа от приема алкоголя.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке динамики клинических проявлений в исследуемых группах были отмечены различия на фоне лечения (табл. 1).

Из данных табл. 1 следует, что на фоне лечения у больных I группы значительно быстрее регрессировали проявления астенического синдрома. К моменту его окончания астения сохранялась у 13,5% пациентов (в группе сравнения — у 25,7%). Лихорадка прогрессивно убывала у всех больных. При этом у пациентов, дополнительно получавших Холит, к концу периода наблюдения она была достоверно ниже (2,7%), чем в группе сравнения (17,1%). Частота иктеричности кожи и склер уменьшилась до 13,5% в основной группе и до 34,2% в группе сравнения. Отмечена существенная динамика в проявлении диспепсического синдрома.

Более наглядная динамика показателей синдромов цитолиза и холестаза выявлена на фоне терапии (табл. 2).

Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о достоверном снижении активности АсАТ у больных, получавших Холит, — к моменту окончания лечения до $36,1 \pm 8,7$ ЕД/л в отличие от группы сравнения, где она сохранялась повышенной ($89,4 \pm 10,8$ ЕД/л). При оценке АлАТ, также обнаруживалось достоверное, близкое к нормальному, его снижение в I группе ($38,4 \pm 6,3$ ЕД/л) и повышенная величина во II группе ($57,2 \pm 8,7$ ЕД/л). Параллельно динамике показателей синдрома цитолиза изменялись биохимические характеристики холестаза. Активность ГГТП к концу периода наблюдения была достоверно ниже в I группе по сравнению со II (соответственно $147,3 \pm 28,4$ и $174,8 \pm 27,7$ ЕД/л). При этом уровень прямого билирубина через месяц значительно снижился у пациентов, получавших Холит ($21,3 \pm 7,2$ мкмоль/л), в группе сравнения его среднее значение оставалось повышенным ($30,7 \pm 6,4$ мкмоль/л). Активность ЩФ уменьшалась в обеих группах с некоторым преобладанием в основной. При характеристике гепатопривного синдрома важным явилось определение показателей белково-синтетической функции печени (табл. 3).

Из данных табл. 3 видно, что исходное содержание общего белка у пациентов обеих групп было ниже референтных величин — $57,4 \pm 3,4$ г/л и $58,9 \pm 3,8$ г/л соответственно. Терапия с дополнительным использованием Холита способствовала увеличению концентрации общего белка сыворотки крови ($67,7 \pm 3,2$ г/л), что имело значимые различия с лицами, получавшими только стандартную терапию ($62,8 \pm 3,9$ г/л).

Наличие ПКН у больных ХАГ подтверждалось низким уровнем альбумина в сыворотке

Таблица 4

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХАГ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, $x \pm m_x$				
Показатели	Группа I, n = 37		Группа II, n = 35	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
Общий хол., ммоль/л	5,91 ± 0,107	4,976 ± 0,093*	5,69 ± 0,091	5,56 ± 0,105
Хол. ЛВП, мкмоль/л	1,412 ± 0,017	1,596 ± 0,019 *	1,410 ± 0,017	1,455 ± 0,018
Триглицериды, ммоль/л	1,684 ± 0,027	1,416 ± 0,015*	1,721 ± 0,034	1,698 ± 0,029
Хол. ЛОНП, ммоль/л	0,851 ± 0,040	0,560 ± 0,039*	0,876 ± 0,038	0,795 ± 0,041
Хол. ЛНП, ммоль/л	3,200 ± 0,097	2,820 ± 0,109*	3,404 ± 0,108	3,310 ± 0,099
Индекс атерогенности	2,905 ± 0,215	2,074 ± 0,197*	3,035 ± 0,201	2,64 ± 0,210

* Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 5

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА У БОЛЬНЫХ ХАГ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, $x \pm m_x$				
Показатели	Группа I, n = 37		Группа II, n = 35	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
ТДК общий	3,07 ± 0,021	3,24 ± 0,022*	5,89 ± 0,081	5,56 ± 0,075
ТДК низкомолекулярный	3,03 ± 0,043	3,19 ± 0,049*	3,06 ± 0,047	3,10 ± 0,048
ТДК белковый	3,28 ± 0,037	3,41 ± 0,034*	3,34 ± 0,034	3,33 ± 0,029
КАТ ед. акт./гхбел.	364,29 ± 8,869	400,43 ± 8,987*	370,87 ± 6,038	385,79 ± 7,041
СОД ед. акт./гхбел.	29,52 ± 0,977	36,36 ± 0,588*	30,60 ± 0,808	32,19 ± 0,859
МАД нмоль/мл.	1,01 ± 0,039	0,84 ± 0,041*	1,05 ± 0,038	0,98 ± 0,035

* Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 6

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХАГ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, $x \pm m_x$				
Показатели	Группа I, n = 37		Группа II, n = 35	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
IL-1b, пг/мл	87,24 ± 7,867	56,73 ± 3,387*	85,95 ± 3,832	73,81 ± 3,917
TNF-a, пг/мл	39,1 ± 2,7	28,10 ± 2,271*	38,13 ± 2,854	30,5 ± 2,441

* Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

крови ($39,4 \pm 2,8$ и $38,1 \pm 2,7$ г/л соответственно). Дополнение комплексной терапии Холитом обеспечивало увеличение содержания альбумина ($48,1 \pm 2,2$ г/л), что достоверно превышало аналогичный показатель у пациентов группы сравнения ($39,3 \pm 2,3$ г/л). В обеих группах к началу лечения значения ПТИ были снижены: ($64,3 \pm 5,3\%$) — в I и ($63,7 \pm 7,4\%$) — во II группе. Через месяц терапии у пациентов I группы установлено достоверное увеличение ПТИ ($79,4 \pm 5,8\%$), в группе сравнения ($73,2 \pm 6,9\%$).

Большой интерес представляло воздействие Холита на показатели, липидного спектра крови (табл. 4).

У больных ХАГ до лечения (табл. 4) выявлены нарушения показателей липидограммы в виде повышения концентрации общего холестерина ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,05$), холестерина ЛОНП ($p < 0,05$), холестерина ЛНП ($p < 0,05$), снижения концентрации холестерина ЛВП ($p < 0,05$). При феногипировании дислипидемии достоверно чаще выявлялись IIb и IV типы в сочетании со снижением холестерина ЛВП. Терапия больных с использованием Холита (группа I) способствовала нормализации показателей липидного спектра крови за счет уменьшения концентрации общего холестерина ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,01$), холестерина ЛОНП ($p < 0,01$), холестерина ЛНП ($p < 0,05$), увеличения концентрации холестерина ЛВП ($p < 0,01$) на фоне снижения индекса атерогенности ($p < 0,01$). В то же время у больных «группы сравнения» достоверных различий на фоне проводимой терапии не было выявлено.

У исследуемых до начала лечения наблюдались изменения, характерные для окислительного стресса, проявляющиеся снижением активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы, нарушениями в окислительно-восстановительном гомеостазе тиол-дисульфидной системы (табл. 5). Об этом свидетельствовали низкие величины общего ($p < 0,01$), низкомолекулярного ($p < 0,01$), белкового ($p < 0,01$) тиол-дисульфидного коэффициента (ТДК). Анализ состояния ферментного звена АОС сыворотки крови выявил угнетение активности супероксиддисмутазы (СОД) ($p < 0,01$), каталазы (КАТ) ($p < 0,01$). Установленные нарушения наблюдались на фоне увеличения уровня малонового диальдегида (МДА) ($p < 0,01$).

Лечение больных с использованием Холита (группа I) способствовало прогрессивному снижению мощности ферментативного звена АОС, сдвигу окислительно-восстановительного потенциала в тиол-дисульфидной системе в сторону окисления, повышению пероксидации белков, снижению ПОЛ, о чем свидетельствуют повышение общего ($p < 0,01$), низкомолекулярного ($p < 0,01$), белкового ($p < 0,01$) ТДК, СОД ($p < 0,05$), КАТ ($p < 0,01$), снижение МАД ($p < 0,01$). В то же время у исследуемых (группа II) на фоне проводимой терапии достоверных различий в показателях ферментного и субстратного

звена антиоксидантной системы выявлено не было. Следовательно, одним из лечебных механизмов патогенетического действия Холита у пациентов ХАГ является стимуляция ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и уменьшение продукции малонового диальдегида.

Доказано, что в условиях окислительного стресса, повышенной эндогенной интоксикации происходит усиленный выброс цитокинов, обладающих провоспалительным и профибротическим действием. Нами выявлено, что у всех пациентов ХАГ исходно регистрировался дисбаланс цитокинов в сторону их увеличения (табл. 6) за счет провоспалительных интерлейкинов IL-1b ($p < 0,01$), TNF-a ($p < 0,01$). С увеличением концентрации цитокинов плазмы крови наблюдалось повышение активности воспаления, некроза печеночных клеток, фиброзирование, о чем свидетельствовали результаты исследования структуры печени. Терапия с использованием Холита в течение 30 дней у больных хроническим алкогольным гепатитом (группа I) способствовала снижению уровня IL-1b ($p < 0,01$) и TNF-a ($p < 0,01$). В группе сравнения достоверной динамики уровня провоспалительных кининов выявлено не было.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у всех пациентов до лечения наблюдалось увеличение размеров печени. Структура ее паренхимы была однородной. Выраженность стеатоза у 42 (58,5%) исследуемых определялась как минимальная, у 20 (27,7%) — как умеренная и у 10 (13,8%) — как значительная. Допплерография воротной и селезеночной вены не выявила патологических отклонений. На фоне алкогольного стеатогепатита наблюдались изменения билиарной системы в виде нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди. Билиарный сладж определялся у 15 (20,8%) пациентов. Терапия с использованием Холита (группа I) способствовала уменьшению размеров печени у 25 (67,5%) больных на фоне снижения выраженности жировой инфильтрации. Допплерография портального и селезеночного кровотока не претерпела существенной динамики. По данным ультразвуковой холецистографии, сократительная функция желчного пузыря нормализовалась в 67,5% случаев, заметно уменьшилась частота гипомоторной дисфункции пузыря (в 2,4 раза). У 12 больных исчез билиарный сладж, который определялся лишь у 4 (10,8%) исследуемых. В то же время у пациентов II группы уменьшение размеров печени выявлено у 5 (14,2%), сократительная функция пузыря нормализовалась у 7 (20,0%), частота гипомоторной дисфункции уменьшилась у 6 (17,1%), билиарный сладж определялся у 7 (20,0%) больных.

Переносимость Холита у больных алкогольным гепатитом была хорошей, нежелательных явлений и летальных исходов зарегистрировано не было.

Исследование свидетельствует, что использование Холита в лечении больных ХАГ приводит к улучшению общего состояния пациентов, исчезновению клинических, объективных признаков заболевания, нормализации лабораторных и инструментальных показателей. Известно, что одним из ведущих патогенетических механизмов развития алкогольного гепатита является активация перекисного окисления липидов, избыточная продукция провоспалительных цитокинов на фоне жировой и воспалительной инфильтрации паренхимы и стромы печени. Указанные изменения, исходно выявленные у исследуемых, указывают на нарушение целостности мембран гепатоцитов, наличие воспалительных, некробиотических, фиброзирующих процессов в печени, развитие патологических синдромов. Хотя принципы лечения алкогольной болезни не являются общепринятыми, в рамках настоящего сравнительного исследования эффективности комплексной терапии больных ХАГ с дополнением Холитом, был выявлен ряд

позитивных характеристик. Так, включение в состав комплексной терапии Холита положительно влияло на клинические проявления, динамику цитолитического, холестатического и гепатопривного синдромов. Дополненный вариант лечения способствовал нейтрализации перекисных радикалов, повышал активность ферментного и субстратного звена антиоксидантной защиты, уменьшал активность провоспалительных цитокинов, нормализации показателей липидного спектра сыворотки крови, что сопровождалось нормализацией воспалительных и некробиотических процессов в печени. Эффективность Холита подтверждается положительной динамикой ультразвуковой структуры печени и состояния желчевыводящей системы.

Прием Холита по 2 капсулы три раза в день в течение 30 дней способствует исчезновению болевого синдрома в правом подреберье, вздутия живота, астенического синдрома. Переносимость препарата была хорошая.

В целом применение Холита в лечении больных хроническим алкогольным гепатитом приводит к устранению симптомов заболевания и может быть использовано амбулаторно и в условиях стационара.