

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬАССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *

Бутов М. А., Василевская А. С., Маслова О. А., Мнихович М. В.¹

ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

¹ НИИ морфологии человека РАМН, Москва, Россия

ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS IN THE TREATMENT OF ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE: CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY

Butov M. A., Vasilevskaya A. S., Maslova O. A., Mnikhovich M. V.¹

Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia

¹ Research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Sciences

**Бутов
Михаил Александрович**
Butov Mikhail A.
E-mail:
butov-m@yandex.ru

Бутов Михаил Александрович — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней РязГМУ, д.м.н., профессор

Василевская Анна Станиславовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней РязГМУ

Маслова Ольга Алексеевна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней РязГМУ

Мнихович Максим Валерьевич — ведущий научный сотрудник НИИ морфологии человека РАМН, Москва, к.м.н., доцент.

Butov Mikhail — the head of the department of propedeutics of internal diseases of Ryazan State Medical University, Doctor of Medical Sciences, professor

Vasilevskaya Anna — the assistant of the department of propedeutics of internal diseases of Ryazan State Medical University

Maslova Olga — the docent of the department of propedeutics of internal diseases of Ryazan State Medical University, Candidate of Medical Sciences

Mnikhovich Maksim — the docent of research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Sciences, Candidate of Medical Sciences

Резюме

Проведенное клинико-экспериментальное исследование показало эффективность использования эссенциальных фосфолипидов как гепатопротектора при алкогольассоциированных заболеваниях печени. Применение эссенциальных фосфолипидов уменьшает морфологическую выраженность воспалительных и дистрофических изменений в печени, улучшает клинико-лабораторную картину и состояние больных.

Ключевые слова: алкогольассоциированные заболевания печени, эссенциальные фосфолипиды.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 110 (10):28–32

Summary

Conducted clinical and experimental study showed the effectiveness of the use of essential phospholipids as hepatoprotector alcohol-related liver diseases. The application of essential phospholipids reduces the morphological severity of inflammatory and degenerative changes in the liver, improves the clinical picture and laboratory status of patients.

Keywords: alcohol-related liver diseases, essential phospholipids.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 110 (10):28–32

Значительный интерес проблемы алкогольассоциированного поражения печени связан с высокой медико-социальной значимостью данной патологии. По данным многих авторов более 10% больных, госпитализированных в терапевтические отделения, имеют патологию, обусловленную хронической алкогольной интоксикацией. [1, 2, 3]. Именно они поражают наиболее трудоспособную часть населения. Необходимость поиска методов лечения алкогольассоциированных заболеваний

печени обусловлена огромными финансовыми затратами общества для решения проблемы алкогольной зависимости и связанных с ней заболеваний внутренних органов.

Наиболее выраженное отрицательное воздействие алкоголь оказывает на печень, обусловленное метаболизмом большей части этанола. Алкоголь относят к прямым гепатотоксичным агентам, и его опасные и безопасные дозы уже давно определены. Большинство исследователей считают,

что прием 40–80 г этанола в день на протяжении 10–12 лет вызывает риск развития алкогольных поражений [4, 5]. Однако прямой корреляции между количеством принимаемого алкоголя и степенью поражения печени нет. Среди лиц, злоупотребляющих спиртными напитками, частота выявлений тяжелых поражений печени, таких как гепатит и цирроз, составляет менее 50% [6, 7]. Следовательно, можно полагать, что кроме прямого токсического эффекта алкоголя в патогенез развития заболеваний вовлечены наследственные факторы и воздействие окружающей среды. На этом фоне актуальным остается поиск эффективных фармакологических агентов, способных «оборвать» прогрессивную цепочку трансформации менее тяжелых проявлений алкогольных поражений печени в более тяжелые с серьезным прогнозом и течением [8].

К числу наиболее хорошо изученных препаратов, обладающих гепатопротективной активностью и патогенетически обоснованным механизмом действия, относят эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

ЭФЛ выполняют многочисленные функции, основными среди которых являются структурная функция, участие в процессах молекулярного транспорта, стимуляция активности различных ферментных систем, деления и дифференцировки клетки. Основанием для изучения терапевтического эффекта фосфолипидов послужили исследования, показавшие, что различные патогенные факторы, такие как этанол, лекарственные и другие токсические факторы воздействуют на цитоплазматические и митохондриальные мембраны гепатоцитов, приводя к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клеток.

Гепатозащитное действие ЭФЛ реализуется путем встраивания их молекул в структуру поврежденных гепатоцитов, устранения дефектов и восстановления барьерной функции мембран [9]. Учитывая, что клетки печени примерно на 80% состоят из мембран и их дезинтоксикационный потенциал определяется, прежде всего, их нормальным функционированием.

На сегодняшний день основные механизмы ЭФЛ хорошо изучены. Среди них можно отметить следующие:

1. **мембранопротективный:** нормализация текучести клеточных мембран и репарация гепатоцитов за счет восстановления фосфолипидного бислоя путем встраивания молекул ЭФЛ в поврежденные клеточные мембраны гепатоцитов; усиление детоксикационной функции гепатоцитов; защита клеточных органелл от повреждения;
2. **антифибротический:** ЭФЛ препятствуют развитию фиброза путем подавления активности коллагеназы и трансформации звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие;
3. **антиоксидантный:** уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения окисления жира в печени;
4. **противовоспалительный:** уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β). Молекулы ЭФЛ встраиваются в места непосредственного повреждения мембраны гепатоцита, замещая имеющиеся дефекты и защищая органеллы клетки. Ненасыщенные жирные кислоты ЭФЛ повышают текучесть клеточных мембран, улучшают их эластичность, нормализуют проницаемость, уменьшают перекисное окисление липидов. ЭФЛ нормализуют функционирование липидзависимых ферментных транспортных систем гепатоцитов, обеспечивают нормальные процессы окислительного фосфорилирования, регулируют метаболизм липидов и белков. Учитывая вышеназванные механизмы, ЭФЛ способствуют нормализации важнейших функций гепатоцита и печени в целом [10].

За 50 лет с момента получения ЭФЛ они были тщательно изучены в экспериментах *in vitro*, опытах на животных, клинических исследованиях и при широком применении в медицинской практике. Эффективность ЭФЛ при алкогольном поражении печени на протяжении 20 лет изучалась на экспериментальной модели — обезьян-бабуинов. В результате исследования доказано положительное влияние ЭФЛ, приводящих не только к замедлению, но и к полному прекращению прогрессирования алкогольных поражений печени на ранней стадии и даже регрессу тяжелых поражений [11].

Целью работы было определение клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов при лечении алкогольассоциированных поражений печени в клиническом и экспериментальном исследованиях.

Материал и методы исследования

Клиническая часть

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, употребляющие этанол в опасных дозах (для мужчин >40 г/сут и >20 г/сут для женщин), не имеющие вирусных или иных токсических поражений печени, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие цирроза печени не алкогольассоциированной этиологии, тяжелая сопутствующая соматическая патология, возраст больных моложе 18 и старше 65 лет, отказ от участия в исследовании.

Под наблюдением находились 40 больных циррозом печени (ЦП) средний возраст 49,1±8,4 лет

(28 мужчин и 12 женщин). Степень тяжести ЦП определялась на основании диагностического комплекса А. Child, модифицированного R. H. Pugh [12]. Больным проводилось комплексное обследование: стандартизированный опрос, биохимическое исследование крови (определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня общего билирубина и его фракций, протромбинового индекса (ПТИ)), обзорное УЗИ органов брюшной полости, гастродуоденоскопия.

Для выявления высокой вероятности систематического употребления алкоголя, которое

способствовало формированию у пациентов ЦП, учитывались анамнестические данные (употребление опасных доз этанола), а также положительные ответы на опросники “Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener” (CAGE) [13], “Alcohol Use Disorders Identification Test” (AUDIT) [13] и «Анкеты постинтоксикационных алкогольных состояний» (ПАС) [13].

Экспериментальная часть

Эксперимент проводили на 18 белых самцах крыс линии Wistar массой 180–200 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. В эксперименте выделены 3 группы по 6 крыс. Животным ежедневно вводили внутривенно 40% этанол в дозе 0,015 мл/г массы [14] и одновременно ЭФЛ в дозе 80 мг/кг [15]. В контрольной группе животные получали этанол и дистиллированную воду в эквивалентном объеме. Продолжительность экспериментального исследования составила 90 суток.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая часть

У исследуемой группы пациентов в клинической симптоматике преобладали диспепсический, астенический синдромы, желтуха. На момент начала лечения астенический и диспепсический синдромы имелись у 100% пациентов, желтуха у 19 (47,5%) больных (табл. 1). Как видно из представленных данных, на фоне проводимой терапии самочувствие больных улучшалось. Отмечается четкая положительная динамика проявлений всех имеющихся синдромов. Значительно регрессировали жалобы астенического характера: общая слабость, быстрая утомляемость и снижение работоспособности имелись лишь в 17,5 случаев. На 21 сутки лечения желтуха отмечалась у 7 (17,5%) пациентов. Наличие тяжести в правом подреберье отмечалось уже лишь у 8 (20%) пациентов, тошнота — у 5 (12,5%) обследуемых.

Экспериментальная часть

Цель исследования — оценить гепатопротективный эффект эссенциальных фосфолипидов при экспериментальной алкогольной интоксикации.

При оценке биохимических показателей крыс с хронической алкогольной интоксикацией по сравнению с контрольной группой, отмечалось выраженное повышение активности ферментов АсАТ на 89%, АлАТ на 50%, а также уровня общего билирубина в 2,2 раза (табл. 3). Данные изменения свидетельствовали о выраженном нарушении функционального состояния печени.

В крови животных с хронической алкогольной интоксикацией ЭФЛ уменьшали гиперферментемию и гипербилирубинемия. В данной группе отмечалось достоверное снижение, относительно группы животных, находившихся в условиях хронической этаноловой интоксикации, активности трансаминаз АлАТ на 34% и АсАТ на 20%. Уровень билирубина не превышал нормальных значений.

Морфологическая картина печени у крыс на фоне хронической алкогольной интоксикацией

В качестве гепатопротективного препарата больные получали препарат по 600 мг 3 раза в день. Эффективность терапии оценивалась по положительной динамике субъективного самочувствия пациентов и биохимических показателей крови. Контрольные точки исследования были на 1 и 21 день терапии.

Биохимические и гистологические показатели оценивались на 90-й день эксперимента после забоя животных. В сыворотке крови определяли активность трансаминаз (АсАТ, АлАТ), уровень общего билирубина, γ -ГТП с применением индикаторных систем анализатора «Рефлотрон Плюс». Морфологическое исследование включало макроскопическое и гистологическое исследование печени с окраской гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Морфологическое исследование проводили с помощью микроскопа Leica DMI 4000 В с видеозахватом камерой Leica.

Биохимический лабораторный синдром у больных ЦП в начале лечения сопровождался увеличением уровня билирубина до 66,7 (40; 100) мкмоль/л, повышением активности АсАТ до 80,3±9,1 Е/л, АлАТ до 61,5±7,4 Е/л, ЩФ до 278,7 (194; 350) Е/л, γ -ГТП до 220,8±35,6 Е/л. Отмечено также снижение ПТИ до 0,65±0,1 (табл. 2).

На 21-й день исследования выявлена существенная положительная динамика лабораторных показателей, характеризующих синдромы цитолиза и холестаза. Уровень билирубина достоверно снизился до 22,2 (13,3; 53,0) мкмоль/л (на 66,7%), активность АсАТ до 42,9±5,1 Е/л (на 46,5%), АлАТ до 39,2±5,9 Е/л (36%), γ -ГТП до 100±18,45 Е/л (на 54,7%), повышение ПТИ на 11%. Уровень щелочной фосфатазы снизился до нормы.

характеризовалась умеренно-выраженной дискомплексацией печеночных балок, отеком паренхимы (рис. 1). В перипортальной зоне определялась незначительная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация с формированием одиночных очагов некрозов. Отдельные печеночные клетки находились в состоянии выраженной жировой и баллонной дистрофии, наблюдалось умеренное количество двуядерных гепатоцитов. Портальные тракты были расширены за счет отека и воспалительной инфильтрации. В поврежденных портальных трактах отмечались деструктивные изменения желчных протоков. Воспаление иногда распространялось в порто — портальном направлении, имелись одиночные внутривенные инфильтраты. Центральные вены были полнокровны, их эндотелий с признаками десквамации, базальная мембрана утолщена. Большинство синусоидов расширены и содержали цепочки лимфоцитов, наблюдалось увеличение количества клеток Купфера.

При анализе морфологической картины печени у крыс с хронической алкогольной

Клинические симптомы	До лечения абс. (%)	На 21 сутки абс. (%)
Астенический синдром:		
общая слабость	40 (100)	7 (17,5)
быстрая утомляемость	40 (100)	7 (17,5)
снижение работоспособности	40 (100)	7 (17,5)
Диспепсический синдром:		
тяжесть в правом подреберье	40 (100)	8 (20)
тошнота	40 (100)	5 (12,5)
Желтушность кожи и склер	19 (47,5)	7 (17,5)

Таблица 1.
Динамика клинических симптомов у больных с ЦП на фоне лечения ЭФЛ.

Показатели (норма)	До лечения	На 21 сутки
АсАТ (до 40 Е/л)	80,3±9,1	42,9±5,1 *
АлАТ (до 30 Е/л)	61,5±7,4	39,2±5,9 *
Билирубин (8,5–20,5 мкмоль/л)	66,7 (40; 100)	22,2 (13,3; 53,0) *
ЩФ (до 258 Е/л)	278,7 (194; 350)	133,0 (100; 207) *
ПТИ (80–100%)	65±10	72±11
γ-ГТП (5–50 Е/л)	220,8±35,6	100±18,45 *

Таблица 2.
Динамика биохимических показателей у больных ЦП на фоне лечения ЭФЛ.

Примечание:
p<0,05 в сравнении с исходными данными.

Показатели	Экспериментальные группы животных		
	Контроль (n=6)	Алкогольная интоксикация (n=6)	Алкогольная интоксикация + ЭФЛ (n=6)
АсАТ (мккат/л)	1,82±0,09	3,45±0,99 *	2,27±0,19 **
АлАТ (мккат/л)	0,77±0,09	1,15±0,16 *	0,92±0,13**
Билирубин (мккат/л)	<8,55	18,16±5,9 *	<8,55
γ-ГТП (мккат/л)	<0,083	<0,083	<0,083

Таблица 3.
Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных животных.

Примечание:
* — достоверное отличие от показателей здоровых животных (p < 0,05);
** — достоверное отличие от показателей животных, находившихся в условиях хронической этаноловой интоксикации и не получавших адеметионин (p < 0,05).

интоксикацией, получавших, (рис. 2) выявлены незначительный отек паренхимы, расширение пространств Диссе и незначительная дисконкомплексация печеночных балок. Количество двуядерных гепатоцитов умеренное, отдельные гепатоциты в состоянии гидрической дистрофии. В части порталных трактов — умеренная воспалительная лимфоидно-гистиоцитарная

инфильтрация, иногда с распространением в перипортальные зоны, одиночные фокусы воспаления встречались внутри долек.

То есть, степень поражения печени алкоголем у животных, получавших дополнительно ЭФЛ, значительно меньше, чем у животных, находившихся в состоянии хронической алкогольной интоксикации и не получавших ЭФЛ.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о достоверной эффективности эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольассоциированных заболеваний печени. Отмечено положительное влияние на клиническую картину заболевания в виде улучшения субъективного состояния пациентов, уменьшения выраженности желтухи, астенического синдрома, диспепсических проявлений. В результате трехнедельного курса лечения эссенциальными фосфолипидами отмечалась положительная динамика биохимических индикаторов цитолиза и холестаза.

Эссенциальные фосфолипиды значительно улучшают функциональное и морфологическое состояние печени у животных на модели хронического токсического поражения, вызванного этанолом.

У крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации, но получавших ЭФЛ, отмечались достоверно меньшие биохимические и гистологические изменения в сравнении с группой животных, имеющих хроническую этаноловую интоксикацию, без гепатопротективной терапии.

Таким образом, на основании проведенного клинико — экспериментального исследования можно сделать вывод об эффективности использования эссенциальных фосфолипидов как гепатопротектора при алкогольассоциированных заболеваниях печени. Применение ЭФЛ позволяет уменьшить развитие воспалительных и дистрофических изменений в печени, улучшает клинико-лабораторную картину и состояние больных.

Литература

1. *Ивашкин В. Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей // Руководство для врачей. — М.: Дом М-Вести, 2005. — 536 с.
2. *Ивашкин В. Т., Буверов А. О.* Хронические заболевания печени сегодня и завтра // Врач, 2000. — №6. — С. 4–7.
3. *Абдурахманов Д. Т.* Алкогольный гепатит // Клиническая гепатология, 2008. — №2. — С. 3–11.
4. *Еремина Е. Ю.* Алкогольная болезнь печени // Архив внутренней медицины, 2012. — №6 (8). — С.50–55.
5. *Гриневич В. Б., Мехтиев С. Н., Успенский Ю. П.* Алкогольная болезнь печени. Ч. 1: Алкогольный гепатоз и алкогольный гепатит: (клиника, диагностика, принципы терапии): метод. рекомендации — Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. — 64 с. — ISBN 5-98157-017-2
6. *Хомерики С. Г., Хомерики Н. М.* Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии // Consilium medicum: гастроэнтерология, 2012. — №1. — С. 27–35.
7. *Abbitan C., Lieber C.* Alcoholic liver disease/Clinical Perspectives in Gastroenterology, 1999. — Sept.Oct.: P. 25–63
8. *Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Скворцова Т. Э.* Клинические возможности препарата адеметионина «Гептор» в лечении больных с алкогольной болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2008. — №2. — С.106–112.
9. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Медицина, 1979. — 258 с.
10. *Е. В. Голованова.* Комплексный подход к терапии хронических диффузных поражений печени // Трудный пациент, 2010. — №4 (8). — С.40–44.
11. *Lieber CS, Robin SL, Li J, et al.* Phosphatidyletholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. Gastroenterology 1994;106:152–9.
12. *Child C. G. Turcotte J. F.* Surgery and portal hypertension. The Liver and Portal Hypertension. — Philadelphia: Saunders, 1964.1. P. 50–64
13. *Козлова И. В., Сафонова М. В.* Алкогольная болезнь печени в общеалкогольной практике: метод. Пособие. ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава». — Саратов, 2006. — 32 с.
14. *Кононяченко В. А., Фролов В. А., Дворников В. С., Могилевский В. М.* Клинико-экспериментальные исследования реакции сердечно-сосудистой системы на алкоголь в зависимости от режима его употребления // Кардиология. — 1983. — №7. — С. 102–103.
15. *Саратиков А. С., Венгеровский А. И., Батурина Н. О., Чучалин В. С.* Эффективность гепатозащитных средств при экспериментальном хроническом гепатите // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1995. — №1. — С. 24–26.

К статье

Эссенциальные фосфолипиды в лечении алкогольассоциированных заболеваний печени:
клинико-экспериментальное исследование (стр. 28–32).

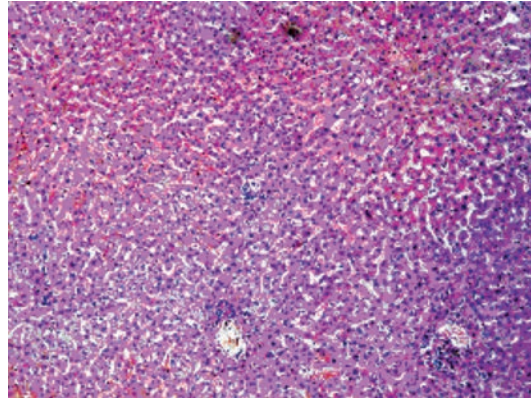
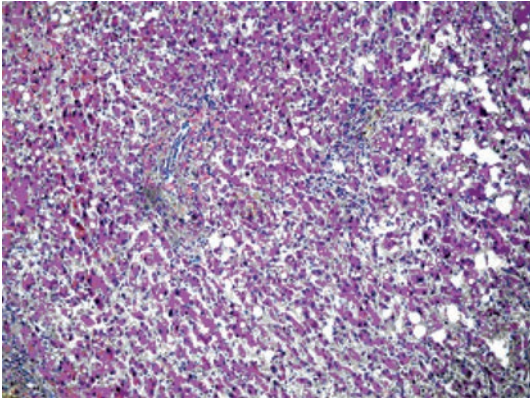


Рисунок 1.

Гистологическая картина печени крыс с хронической алкогольной интоксикацией ($\times 100$).

Рисунок 2.

Гистологическая картина печени крыс, получавших на фоне хронической этаноловой интоксикации ЭФЛ ($\times 100$).