

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Пьянников В.В., Ахмедов В.А., Березников А.В., Сорокина В.В., Конев В.П.

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия

Ахмедов Вадим Адильевич  
 644042, Омск-42, пр. Маркса, 37  
 Тел.: 8 (3812) 31 9697  
 E mail: v\_akhmedov@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

*Цель исследования.* Оценить терапевтические возможности гепатопротективных препаратов адеметионина и фосфатидилхолина у пациентов с клинически и гистологически верифицированным АЦП в динамике с применением метода непрямого эластографии паренхимы печени.

*Материалы.* Под наблюдением находилось 38 мужчин с впервые выявленным АЦП класса А по Child-Pugh.

*Результаты.* Применение гепатопротективных препаратов адеметионина и эссенциальных фосфолипидов при сформировавшемся алкогольном циррозе печени целесообразно в связи с их антифибротическими свойствами, а именно в связи со способностью тормозить фиброгенез в печеночной ткани и дальнейшее прогрессирование цирротической трансформации паренхимы печени. Применение данных гепатопротекторов позволяет компенсировать функциональные возможности сохранных гепатоцитов, что является немаловажной задачей терапии, направленной на поддержание стабильности клинко-биохимического статуса пациента.

### SUMMARY

*The aim of the study was to investigate the therapeutic opportunities of S-adenosylmethionine and polyunsaturated lecithin in Child class A patients with alcoholic liver cirrhosis using transient elastography.*

*Materials.* The 38 males Child class A alcoholic liver cirrhosis were investigated.

*Results.* The use of S-adenosylmethionine or polyunsaturated lecithin in patients with alcoholic liver cirrhosis is reasonable cause of their possibility to reduce the fibrogenesis in liver tissue and of their possibility to improve the function of remained intact hepatocytes. Thus use of this remedies prevents progression of cirrhotic transformation of the liver and gives a patient an opportunity to get the stable clinical status.

Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой огромный айсберг, с которым столкнулось современное общество и, как следствие, современная медицина. Одним из наиболее тяжелых последствий является алкогольный цирроз печени (АЦП), развивающийся по мере прогрессирования фиброза в печеночной паренхиме. Подобный исход АБП наблюдается в 20–35% случаев, среди лиц злоупотребляющих алкоголем [1; 2]. К сожалению, на стадии АЦП большинство из имеющихся изменений в ткани печени необратимы, а применение основных таргетных препаратов, обладающих гепатопротективным эффектом, дискуссионно. Тем не менее обнаружение у ряда препаратов класса гепатопротекторов антифиброзного эффекта как в эксперименте, так и в

клинических исследованиях позволяет надеяться на дальнейшее перспективное применения данных лекарственных препаратов [3; 4].

**Цель исследования** — оценить терапевтические возможности гепатопротективных препаратов адеметионина и фосфатидилхолина у пациентов с клинически и гистологически верифицированным АЦП в динамике с применением метода непрямого эластографии паренхимы печени.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 38 мужчин с впервые выявленным АЦП класса А по Child-Pugh. Средний возраст составил  $34,69 \pm 1,05$  года (от 29 до 43 лет).

Диагноз АБП базировался на наличии в анамнезе ежедневного употребления алкоголя в дозе не менее 60 мл алкоголя в количестве (100% спирта), не менее 4 баллов согласно тест-опроснику CAGE, отсутствии хронического вирусного гепатита В и/или С по данным серологического исследования, присутствии не менее 7 признаков хронической алкогольной интоксикации согласно модифицированному тесту «Сетка LeGo», присутствии не менее 2 дополнительных клинических признаков употребления алкоголя.

Диагноз цирроза печени устанавливался на основании типичных изменений клинико-биохимических показателей, наличия грубых гиперэхогенных диффузных изменений по данным УЗИ в паренхиме печени, наличия начальных признаков портальной гипертензии (наличие варикозно расширенных вен пищевода не далее II степени по классификации А.К. Ерамишанцева).

Также для окончательной верификации всем 39 пациентам с АЦП проводилась пункционная биопсия печени (ПБП) с оценкой гистологической активности (ИГА) и стадии по критериям Е.М. Brunt (1999, 2002) [5; 6]. Обязательным гистологическим критерием наличия ЦП было обнаружение портоцентральных септ и ложных долек. Классификация Е.М. Brunt была использована в связи со значительной тождественностью морфологических изменений при АБП и при неалкогольном стеатогепатите [6]. Также выраженность фиброза печени оценивали с помощью дискриминантного показателя степени фиброза основанного на визуальном полуколичественном определении выраженности фиброза печени по классификации М. Chevallier (1994).

Всем больным, включенным в основное исследование, проводилось исследование методом кратковременной эластографии при помощи аппарата «ФиброСкан» (*Echosens*, Франция). Биохимическое исследование крови, УЗИ органов брюшной полости и кратковременная эластография проводились до начала терапии и после ее окончания через шесть месяцев.

Пациенты были разделены на две группы сравнения. Пациенты первой группы ( $n = 20$ ) получали перорально препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛП) (фосфоглив) по 1 капсуле 3 раза в сутки, больные второй группы ( $n = 18$ ) получали перорально S-адметионин (SAM) по 400 мг 2 раза в сутки (гептрал). Действие данных препаратов было исследовано в связи с высоким профилем их терапевтической безопасности применения при АБП [3; 4].

Достоверность различий средних значений оценивали по параметрическому критерию Стьюдента. Также проводился многофакторный корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена для оценки значимости корреляционной связи между различными признаками. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Все расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием программы SPSS v. 11.5.0 for Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам общеклинических методов исследования нами были получены следующие данные (табл. 1).

На фоне проводимой терапии любыми препаратами у больных АЦП достоверно снижались уровни общего билирубина, АлАТ, АсАТ, ЩФ и глюкозы крови ( $p < 0,05$ ). Также во всех группах сравнения отмечено достоверное снижение тимоловой пробы ( $p < 0,05$ ). Данный факт, на наш взгляд, отражал положительное влияние терапии любыми гепатопротекторами на функцию гепатоцитов при АЦП, и, кроме того, свидетельствовал о том, что проводимое лечение не оказывает отрицательного воздействия на функции печени.

К сожалению, выраженность изменений в ткани печени позволяет предполагать незначительную их обратимость, как клинико-биохимических, так и морфологических, поэтому практически идентичные значения всех клинико-биохимических показателей по завершении терапии позволяют предположить некий «целевой уровень», к которому необходимо стремиться, но сверх которого положительная динамика маловероятна. В пользу настоящей гипотезы свидетельствует также факт отсутствия достоверных различий в значениях ГГТП, общего белка, сывороточного альбумина и ПТИ, которые демонстрировали неотчетливую положительную динамику и к концу терапии достигли практически неотличимых друг от друга значений в обеих группах сравнения. Результаты инструментальных методов исследования представлены в табл. 2.

Отсутствие достоверной динамики по данным УЗИ органов брюшной полости и по результатам исследования пациентов методом кратковременной эластографии паренхимы печени свидетельствует, на наш взгляд, о незначительной обратимости выраженных фиброзных изменений в печеночной ткани. Однако хоть и неотчетливая и недостоверная, но положительная динамика изменений по данным кратковременной эластографии, включающая снижение среднего, максимального и минимального коэффициентов эластичности, может быть, на наш взгляд, интерпретирована как замедление процессов фиброгенеза в ткани печени, что свидетельствует об эффективности применения таких гепатопротекторов, как ЭФЛП и SAM, даже на такой далеко зашедшей стадии АБП, как цирроз.

Нами также проведен корреляционный анализ полуколичественного определения выраженности фиброза и показателей среднего значения коэффициента эластичности паренхимы печени по данным кратковременной эластографии. Результаты представлены в табл. 3.

При проведении корреляционного анализа результатов кратковременной эластографии и морфологических показателей была выявлена достоверная прямая положительная корреляция ( $p < 0,05$ )

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦП					
Показатели	АЦП (ЭФЛП)	АЦП (SAM)	АЦП (ЭФЛП) после лечения	АЦП (SAM) после лечения	Норма
Общий билирубин (мкмоль/л)	49,57 ± 8,66*	49,97 ± 9,42*	13,41 ± 4,89*	13,3 ± 4,48*	8,5–20,5
АлАТ (ед/л)	205,72 ± 31,38*	168,14 ± 28,74*	93,92 ± 17,46*	83,8 ± 14,59*	8–54
АсАТ (ед/л)	116,47 ± 15,68*	105,44 ± 23,85*	48,96 ± 7,58*	49,54 ± 9,74*	16–40
ЩФ (ед/л)	523,65 ± 101,26*	489,96 ± 84,34*	244,43 ± 14,85*	211,33 ± 22,98*	0–315
ГГТП (ед/л)	161,04 ± 28,91	140,5 ± 24,79	121,24 ± 14,03	114,23 ± 20,26	0–45
Глюкоза (ммоль/л)	6,53 ± 0,31*	5,91 ± 0,34*	4,85 ± 0,32*	4,73 ± 0,29*	3,3–5,5
Общий белок (г/л)	74,53 ± 2,52	75,67 ± 3,05	75,99 ± 1,39	76,31 ± 1,91	65–85
Альбумин (г/л)	43,91 ± 2,03	42,98 ± 2,53	44,81 ± 1,74	44,54 ± 1,22	40–50
ПТИ (%)	77,69 ± 3,02	73,71 ± 4,85	82,92 ± 2,58	82,86 ± 2,79	90–105
Тимоловая проба (ед)	7,19 ± 1,39*	7,4 ± 1,38*	3,58 ± 0,84*	3,83 ± 0,67*	1–4

Примечание: \*  $p < 0,05$  между группами до и после терапии.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЛАСТОГРАФИИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦП				
Показатели	АЦП (ЭФЛП)	АЦП (SAM)	АЦП (ЭФЛП) после лечения	АЦП (SAM) после лечения
Коэф. эластичности средний (КПа)	21,48 ± 4,77	22,87 ± 6,14	16,05 ± 2,48	16,24 ± 3,19
Коэф. эластичности максимальный (КПа)	23,32 ± 4,64	25,64 ± 5,89	18,04 ± 2,35	18,22 ± 3,03
Коэф. эластичности минимальный (КПа)	18,98 ± 4,9	20,97 ± 6,29	14,02 ± 2,49	13,95 ± 3,21

Таблица 3

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ХДЗП		
Показатели	АЦП (ЭФЛП)	АЦП (SAM)
Степень фиброза по M. Chevallier	$r = 0,872$ $p = 0,027$	$r = 0,844$ $p = 0,041$

значений среднего коэффициента эластичности по данным кратковременной эластографии паренхимы печени и степени фиброза печени по M. Chevallier. Это еще раз свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности метода кратковременной эластографии паренхимы печени в исходе АБП. Кроме того, выявленная корреляция является отражением правильной клинико-инструментальной верификации преобладающего патологического процесса в паренхиме печени и, следовательно, адекватности оценки результатов терапевтического воздействия с помощью SAM и ЭФЛП.

Отдельно хотелось бы остановиться на морфологической характеристике больных АЦП (табл. 4). Типичная морфологическая картина, обнаруживаемая нами при исследовании, представлена на рис. 1 и 2 (см. на цветной вклейке).

У всех больных было отмечено наличие портальных септ и образование ложных долек. Незначительные различия в степени фиброза по Chevallier между отдельными больными были обусловлены выраженностью перивенулярного фиброза. В остальном же у пациентов обеих групп гистологическая картина практически не отличалась

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ АЦП		
Показатели	АЦП (ЭФЛП)	АЦП (SAM)
Стадия по E.M. Brunt	IV	IV
Наличие портоцентральных септ (чел./%)	20/100%	18/100%
Образование ложных долек (цирротическая трансформация) (чел./%)	20/100%	18/100%
Степень фиброза по Chevallier (баллов)	22,27 ± 1,31	22,22 ± 1,36
Степень ИГА по E.M. Brunt — I	3/15%	2/11%
Степень ИГА по E.M. Brunt — II	13/65%	12/67%
Степень ИГА по E.M. Brunt — III	4/20%	4/22%

и была представлена выраженным фиброзом портальных трактов и распространенным фиброзом перисинусоидальных пространств со значительным количеством септ, толстым и плотным соединительнотканым матриксом. Все это еще раз подтверждает труднообратимость последствий цирротической трансформации паренхимы печени. Однако различная выраженность ИГА в очередной раз подтверждает выдвинутую нами гипотезу о пользе гепатопротекторов при АЦП. Различная степень ИГА свидетельствует о различной выраженности компенсаторных возможностей сохранных гепатоцитов, и применение гепатопротективной терапии, на наш взгляд, является той перспективной мерой, от которой и зависит размер потенциала упомянутой возможности компенсации функции гепатоцитов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Махов В.М. Диагностика и лечение алкогользависимой патологии органов пищеварения. Учебно-методическое пособие. — М., 2005.
2. Хазанов А.И. Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 2. — С. 13–23.
3. Самсонов А.А. Эссенциальные фосфолипиды — «золотой стандарт» в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Мед. вестн. — 2007. — № 10. — С. 1–4.

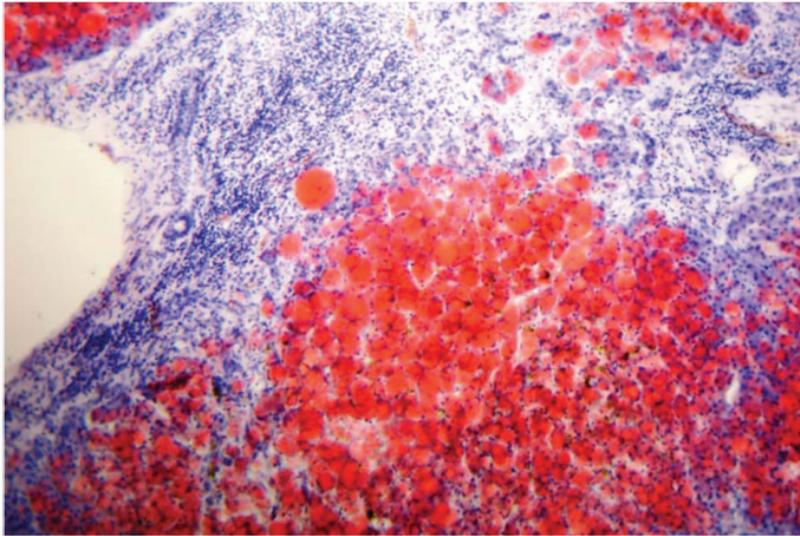
### ВЫВОДЫ

1. Применение гепатопротективных препаратов адеметионина и эссенциальных фосфолипидов при сформировавшемся алкогольном циррозе печени целесообразно в связи с их антифибротическими свойствами, а именно в связи со способностью тормозить фиброгенез в печенной ткани и дальнейшее прогрессирование цирротической трансформации паренхимы печени.
2. Применение вышеуказанных гепатопротекторов позволяет скомпенсировать функциональные возможности сохранных гепатоцитов, что является немаловажной задачей терапии, направленной на поддержание стабильности клинико-биохимического статуса пациента.

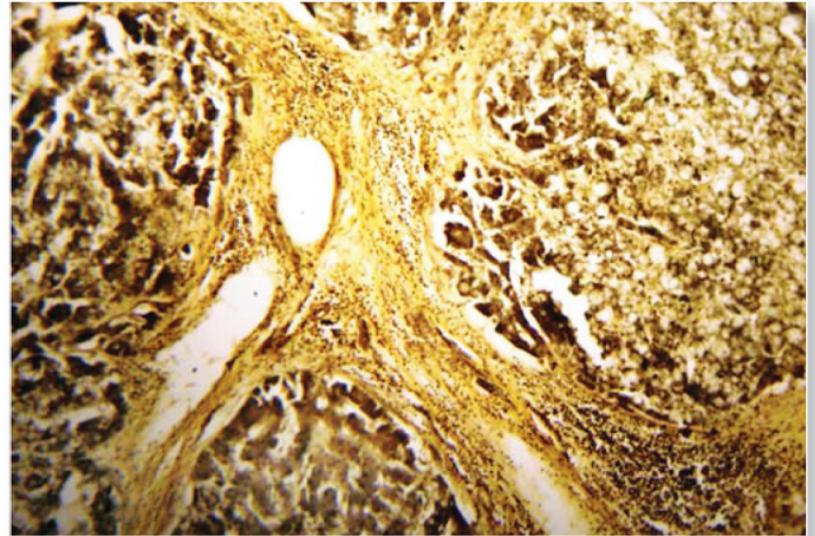
4. Mato J.M. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial / J.M. Mato, J. Camara, J. Fernandez de Paz [et al.] // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30. — P. 1081–1089.
5. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // Amer. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2467–2474.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // New Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 1221–1231.

## ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ



**Рис. 1.** Фрагмент гистологического препарата пункционной биопсии печени. Представлен выраженный крупнокапельный стеатоз гепатоцитов, выраженный фиброз с формированием ложных долек, грубое нарушение гистоархитектоники органа. Окраска Суданом III,  $\times 80$



**Рис. 2.** Фрагмент гистологического препарата пункционной биопсии печени. Представлен выраженный крупнокапельный стеатоз гепатоцитов, выраженный фиброз с формированием ложных долек, грубое нарушение гистоархитектоники органа. Окраска по Ван Гизону,  $\times 80$