

О.Н.МИНУШКИН, д.м.н., профессор, УНМЦ Управления делами Президента РФ, Москва

# Выбор печеночного протектора

## В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

**«Алкогольная болезнь печени представляет собой прогрессирующее заболевание, которое в зависимости от степени, частоты и длительности алкогольного воздействия развивается от алкогольной жировой инфильтрации печени к алкогольному стеатогепатиту и алкогольному циррозу» — такое определение мы дали этому заболеванию в 2006 г. Мы подчеркиваем это не потому, что претендуем на приоритет в разработке учения об алкогольной болезни печени, а потому, что отдельные формы (фазы) развития болезни рассматриваются как установленные и доказанные факты, и мы считаем, что объединение фаз развития в единый процесс очень важно для понимания проблемы в целом.**

*Ключевые слова:* алкоголь, печень, гепатит, урсодеооксихолевая кислота

**Е**ще в древние времена было известно, что употребление алкоголя негативно влияет на печень, но только во второй половине XX в. было доказано, что первой стадией поражения печени является накопление жира в гепатоците (алкогольная жировая инфильтрация). Если воздействие алкоголя продолжается, то вслед за этой стадией развивается воспалительная реакция с формированием алкогольного стеатогепатита (АСГ) и, наконец, алкогольного цирроза печени. То, что подобная последовательность изменений может наблюдаться и без употребления алкоголя, было установлено в 1980 г.

При употреблении алкоголя риск возникновения заболеваний печени зависит от количества и продолжительности его употребления. Так, манифестные формы хронических поражений печени развиваются в течение 5–10 лет при ежедневном употреблении мужчинами в среднем 60 г, а женщинами — 30 г алкоголя в сутки [1]. Пока не выяснена причина более низкой толерантности женщин к алкоголю. Ученые предполагают, что этому способствуют более низкая активность АДГ, сниженная активность окисления жирных кислот цитохромом P450; генетические особенности и др. Легкие и почки выделяют в неизменном виде 2–10% принятого алкоголя, а 90% метаболизируется в печени с помощью алкогольдегидрогеназы (АДГ) и ее изоферментов (основной путь), а также микросомальной системы окисления и каталазной системы. Этанол с помощью этих систем метаболизируется до ацетальдегида, который с участием альдегиддегидрогеназы метаболизируется до ацетата. Продукты с токсическим эффектом действия образуются на всех этапах метаболизма. Так, к торможению цитратного цикла, к снижению окисления жирных кислот, повышению активности ферментов синтеза триглицеридов (ТГ), повышению синтеза жирных кислот, повреждению микротубулярных структур и сниже-

нию секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) приводит изменение взаимоотношений НАДН/НАД<sup>+</sup> в сторону увеличения НАДН, возрастание активности ацетил-КоА, увеличение уровня ацетальдегида. В результате происходит инфильтрация гепатоцитов жиром (жировая инфильтрация печени). В дальнейшем поступающий из кишечника эндотоксин активирует купферовские клетки с образованием свободно-радикального кислорода, который посредством промежуточных реакций приводит к выделению ФНО- $\alpha$ , который повреждает печеночные клетки путем повреждения липидов клеточных мембран, а затем и саму клетку через усиление апоптоза с некрозом гепатоцита. Накапливающийся ацетальдегид связывается с чужеродными в иммунном отношении белками, формирующими клеточные и гуморальные реакции (внутрипеченочным маркером этих реакций является обнаружение телец Маллори). В целом все эти реакции способствуют развитию, поддержанию и прогрессированию стеатогепатита. Провоспалительные цитокины (ФНО- $\beta$ , ИЛ-8,6) являются конкретными факторами, поддерживающими воспаление, а прогрессирование процесса обусловлено развитием и прогрессированием фиброза (ТФР- $\beta$   $\rightarrow$  выделение проколлагена  $\rightarrow$  образование и освобождение металлопротеаз), в результате которого развивается цирроз и портальная гипертензия, которые способствуют прогрессированию заболевания уже независимо от этанола.

Клиническими вариантами алкогольной болезни печени являются:

- острый алкогольный стеатогепатит, имеющий латентный, легкий, тяжелый (в том числе фульминантный), а также холестатический (который можно выделить по преобладанию биохимического симптомокомплекса) варианты течения;
- хронический стеатогепатит (как подтип выделяется холестатический вариант);
- цирроз печени (как исход хронического стеатогепатита).

При проведении диагностики учитывают:

- системность проявлений;
- неврологические расстройства в виде «центральных проявлений» и периферической нейропатии;
- кардиологические расстройства — кардиомиопатию, аритмию, артериальную гипертензию;
- костно-мышечную патологию — миопатию, атрофию поперечно-полосатой мускулатуры;
- патологию кроветворной системы — анемию, лейкопению, тромбоцитопению. Анемия может быть представлена в виде гипохромной, мегалобластной, гемолитической форм;
- патологию системы органов пищеварения (гастрит, эзофагит, панкреатит, дуоденит);
- снижение иммунитета;
- лабораторные находки:
- повышение уровня углеводдефицитного трансферрина;
- повышение уровня железа в крови;
- повышение уровня ГТТП;
- повышение уровня триглицеридов;
- повышение среднего объема эритроцитов;
- данные морфологического изучения биоптата печени;
- баллонную и жировую дистрофию;
- обнаружение телец Маллори;
- фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон;

- микронодулярный тип цирроза;
- усиленное отложение железа в печени.

Переход микронодулярного в макронодулярный цирроз может свидетельствовать о повышенном риске формирования гепатоцеллюлярной карциномы.

Диагноз всегда ставится методом исключения, так как ни один из признаков не выявляется в 100% случаев. При постановке диагноза необходимо исключить вирусные формы гепатита, редкие формы болезней. Особое значение следует придавать системности заболевания, которая практически не встречается при других болезнях печени. После постановки диагноза «алкогольная болезнь печени» и уточнения тяжести поражения назначают лечение.

### ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В стадии жировой инфильтрации печени достаточно добиться отказа от употребления алкоголя, а также нормализовать калораж пищевого рациона.

В стадии алкогольного стеатогепатита, помимо полного отказа от употребления алкоголя, необходимо изменить калораж пищевого рациона следующим образом. При избытке массы тела калораж уменьшают, содержание белка доводят до 1 г на 1 кг массы тела. При недостатке массы тела энергетиче-



**УРСОСАН**  
урсодезоксихолевая кислота

Урсосан  
урсодезоксихолевая кислота  
50 капсул  
Синтез-Фарма  
100% натуральное вещество

*Первая звезда гепатологии*

- УРСОСАН – препарат первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей:
- Воздействует на максимальное число звеньев патогенеза заболеваний печени и желчевыводящих путей
- ЕДИНСТВЕННЫЙ в России препарат УДХК, выпускаемый на территории ЕВРОСОЮЗА и представленный компанией-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ
- Самый назначаемый препарат УДХК в России (данные компаний Комкон фарма, Фармэксперт 2009)
- Включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ОНЛС/ ДЛО с 2004 года
- ВТОРОЕ ДЕСЯТИЛИТИЕ в РОССИИ
- Производится на территории ЕВРОСОЮЗА в г. Прага (Чешская республика) на современном производстве, сертифицированном по GMP & ISO:9001



Представительство в Москве:  
Тел./факс: (495) 679-07-03, 679-06-05;  
E-mail: promedcs@promedcs.ru

**Таблица 1. Сравнительная характеристика эффектов печеночных протекторов**

| Протектор                            | Эффекты            |                    |                   |                |                         |                |                  |                                |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|----------------|-------------------------|----------------|------------------|--------------------------------|
|                                      | Иммуномодулирующий | Антиапоптотический | Антифибротический | Холеретический | Гипохолестеринемический | Литолитический | Цитопротективный | Индукция микросомальных систем |
|                                      | 1                  | 2                  | 3                 | 4              | 5                       | 6              | 7                | 8                              |
| Эссенциальные фосфолипиды            | —                  | —                  | +                 | —              | —                       | —              | +                | —                              |
| Хофитол                              | —                  | —                  | —                 | +              | +                       | —              | +                | +                              |
| Урсодео-ксихолевая кислота (урсосан) | +                  | +                  | +                 | +              | +                       | +              | +                | +                              |
| Адеметионин (гептрал)                | —                  | +                  | —                 | —              | —                       | —              | +                | —                              |

ская ценность диеты должна быть менее 2000 кал/сут, содержание белка — не менее 1 г на 1 кг массы тела. И в первом и во втором случае необходимо обеспечить поступление достаточного количества витаминов и электролитов.

При легкой форме острого и умеренном обострении хронического гепатита обычно бывает достаточно назначить стимулятор системы цитохромов Р-450 — метадоксил, стимулирующий метаболизм ацетальдегида, накопление которого влияет на отложение жира в гепатоците, на производство свободных радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов. Метадоксил назначается курсом по 2—3 г/сут на 3—4 недели.

При выраженных формах острого и обострении хронического гепатита схему лечения дополняют печеночными протекторами (табл. 1).

Из представленной таблицы видно, что при лечении алкогольного стеатогепатита эффективны препараты урсодео-ксихолевой кислоты [4], среди которых можно выделить урсосан, влияющий на большинство патогенетических звеньев заболевания.

Мы провели анализ лечения 45 больных с хроническим алкогольным стеатогепатитом, у 15 из которых гепатит сопровождался холестазом. Средний возраст больных составил  $43,7 \pm 1,7$  лет (от 30 до 60), средняя продолжительность заболевания  $5,7 \pm 3,0$  лет (от 3-х до 12). Стаж употребления алкоголя составил от 3-х до 15 лет, с частотой до 7 раз в неделю.

Ежедневная доза алкоголя (в пересчете на этанол) — от 60 до 200 мл.

Критерии включения в группу:

- диффузный характер поражения печени;
- алкогольный анамнез;
- системность поражения;
- отсутствие маркеров вирусов гепатита В, С, G, ТTV;
- биохимический симптомокомплекс: АСТ от 3-х до 5 норм; АЛТ от 2-х до 3-х норм; ГГТП от 2-х до 10 норм; ЩФ от 1,5 до 3-х норм; билирубин от 1,5 до 5 норм.

Лечение: урсосан назначали в дозе 12,5—15 мг/кг/сут, продолжительность лечения составила 6 месяцев.

Тестами контроля служили динамика клинических проявлений, биохимического симптомокомплекса. О динамике жировой дистрофии судили по изменению столба затухания при УЗИ с отключенным автоматическим усилением сигнала по глубине. За изменением степени фиброза следили, вычисляя индекс фиброза по дискриминантной счетной шкале Bonacini [3].

Эффективность лечения:

- астенический синдром в среднем купирован за 2 недели лечения;
- кожный зуд уменьшился к концу 1-ой недели, а к концу 2-ой недели был купирован полностью;
- к концу 3-го месяца лечения нормализовались биохимические пробы;
- уменьшение столба затухания (по УЗИ) фиксирова-

лось с 3-го месяца лечения и продолжалось весь период лечения;

■ у всех больных был оценен индекс фиброза: у 25 он составил от 0 до 3-х баллов; у 20 — от 2-х до 4-х баллов, что свидетельствует о слабо выраженном фиброзе. К концу лечения средние показатели по группе составили от 0 до 3-х баллов, что свидетельствует либо об отсутствии, либо об очень слабо выраженном фиброзе.

Препарат урсосан эффективен по отношению к патогенетическим звеньям болезни при лечении больных разными формами АБП разной степени выраженности. В ходе лечения были полностью купированы биохимические синдромы цитолиза и холестаза, снижены показатели фиброза и значительно уменьшена степень жировой инфильтрации печени. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не отмечалось.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. При лечении больных АБП урсосаном:

- клинические проявления купируются в среднем за 2 недели;
- биохимический симптомокомплекс нормализуется за 3 месяца лечения;
- индекс фиброза, свидетельствующий о степени выраженности фиброза, изменяется начиная с 3-го ме-

сяца и продолжает уменьшаться весь период лечения (6 месяцев);

■ уменьшение степени жировой инфильтрации фиксируется к концу 3-го месяца лечения и продолжается весь период лечения (6 месяцев). Этот показатель является тестом, характеризующим эффективность терапии после нормализации клинических проявлений и биохимического симптомокомплекса.

2. Продолжительность лечения больных АБП препаратами УДХК (урсосан) должна быть не менее 6 месяцев.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вольфгант Герок-Хуберт, Е.Блюи «Заболевания печени и желчевыводительной системы», 2007, перевод 2009 г.
2. Соколов Л.К, Минушкин О.Н. и др. «Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны» — М.— 1987.
3. Леонтьев С.И. «Использование дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени». Дисс. к.м.н., Москва, 2006 г.
4. Минушкин О.Н. «Урсодеоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога», методическое пособие.— М.— 2009, с. 1—2.



Москва, ул. Ак. Опарина, 4.

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

7–10 июня 2010 года

## XXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии

Новые технологии  
в диагностике и лечении  
гинекологических  
заболеваний

Специализированная  
выставочная экспозиция

#### Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова»  
Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)  
Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)  
Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)  
Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)  
Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

Тел./Факс: +7 (495) 721 88 66

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru



МЕДИ Экспо

