



# Алкогольные болезни печени: пути лечения

*В рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии», прошедшей в Москве 29 марта 2012 г., с докладом «Алкоголь и алкогольные болезни печени» выступил д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Медицинского института усовершенствования врачей (МИУВ) А.В. КАЛИНИН. Докладчиком были затронуты актуальные медицинские и социальные проблемы, связанные со злоупотреблением алкоголем, подробно освещены вопросы, касающиеся принципов и способов лечения алкогольных болезней печени с применением гепатопротекторов, в частности комбинированного препарата для терапии заболеваний печени – Фосфонциале.*

**П**рофессор А.В. Калинин в начале выступления коснулся вопроса масштабов злоупотребления алкоголем, что представляет важную медицинскую и социальную проблему. «Развитие фиброза и цирроза печени от алкоголя в количественном отношении такое же, как от всех вирусных гепатитов вместе взятых», – подчеркнул профессор. В России, по официальным данным, насчитывается 10 млн алкоголиков. По мнению докладчика, если эту цифру увеличить в 5 раз, она будет соответствовать реальному количеству людей, злоупотребляющих алкоголем. Потребление этанола на душу населения в нашей стране составляет 18–21 л в год.

## Масштаб проблемы

Алкоголизм – не только российская проблема. Например, в Германии насчитывается 1 млн алкоголиков и 10 млн потребляющих алкоголь в избыточном количестве, которое ведет к повреждению внутренних органов. В США 5–10% населения зло-

употребляет алкоголем и более 20 тыс. человек ежегодно умирают от причин, связанных с алкоголизмом.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) установлен безопасный для здоровья уровень потребления этанола – не более 8 л в год (в качестве эквивалента различных алкогольных напитков используется условная единица – 10 г этанола (96° спирта), что соответствует 25 мл водки, 100 мл вина или 200 мл пива). По оценке ВОЗ, до недавнего времени безопасной для человека считалась доза алкоголя не более 40–60 мл в сутки. Сейчас эта доза снижена до 30 мл в сутки, и не исключено ее дальнейшее уменьшение до 20 мл. Опасными считаются дозы 80–160 мл в сутки, очень опасными – свыше 160 мл в сутки. У 50% лиц, употребляющих 160 мл этанола в день и более, в течение 10–15 лет развивается цирроз печени (рис. 1)<sup>1</sup>. Острые и хронические алкогольные поражения печени:

- острый алкогольный гепатит возникает в результате приема



Профессор А.В. Калинин

больших доз алкоголя, но нередко данная патология развивается на фоне уже существующего цирроза печени;

- холестатический гепатит является тяжелой патологией, часто с летальным исходом.

По мнению докладчика, при легком остром гепатите специфического лечения не требуется, для выздоровления достаточно длительного воздержания от употребления алкоголя.

<sup>1</sup> Sherlock S. Alcoholic liver disease // Lancet. 1995. Vol. 345. № 8944. P. 227–229.

## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гастроэнтерологии»

Острое повреждение печени в результате злоупотребления алкоголем определяется по следующим признакам:

- рост концентрации алкоголя в сыворотке крови;
- повышение активности гамма-глутаматдегидрогеназы, отмечаемое у 80–85% обследованных;
- увеличение содержания аминотрансфераз (преимущественно аспарагиновой) в сыворотке крови, наблюдаемое у 70–75% обследованных.

Признаками острой алкогольной интоксикации служат также густо обложенный язык, тенденция к артериальной гипертензии, тахикардии, лейкоцитоз.

Основным признаком цирроза печени является жировая дистрофия этого органа, что характеризуется изменением структуры печени. Клиническими признаками хронической алкогольной интоксикации являются расширение сосудов лица, грязновато-серая окраска кожи шеи, гипергидроз, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, телеангиэктазии кожи («сосудистые звездочки»).

Наиболее четкий маркер хронической алкогольной интоксикации – безуглеводистый (углеводнодефицитный) трансферрин сыворотки крови, представляющий собой соединение трансферрина с ацетальдегидом. Он выявляется у 70–90% пьющих (60 г этанола в день и более). Другой важный маркер – гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Повышенное содержание ГГТП отмечено у 70–80% лиц, потребляющих более 50 г этанола в день. Еще один характерный признак – повышенное содержание иммуноглобулина А (IgA), наблюдается у 60–70% лиц, длительно употребляющих «опасные» для здоровья дозы алкоголя. У 55–60% таких пациентов отмечено увеличение среднего объема эритроцитов.

### Принципы и способы лечения

Основные принципы лечения алкогольной болезни печени (АБП):

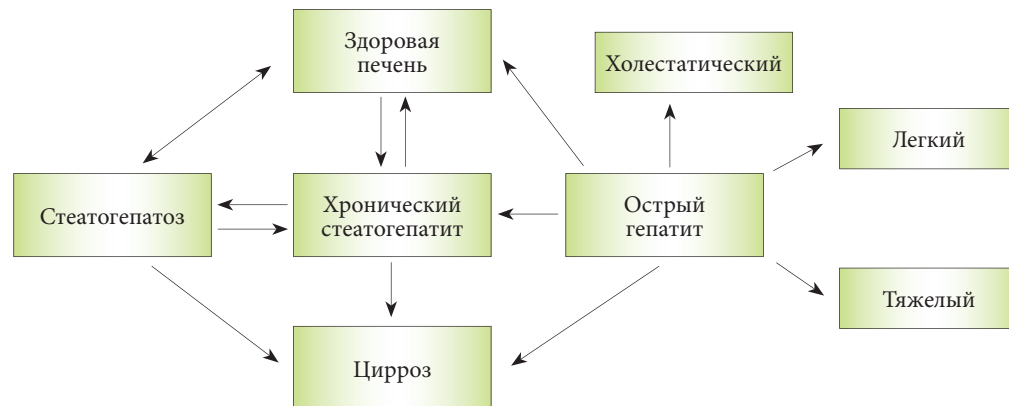


Рис. 1. Различные формы алкогольного поражения печени и степень их тяжести

1. Отказ от приема алкоголя – первое и главное условие исцеления.
  2. Полноценная диета – достаточно калорийная и богатая белками, с энергетической ценностью не менее 2000 ккал/сут, с содержанием белка в количестве 1 г/кг массы тела.
  3. Фармакотерапия:
    - гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды, препараты из плодов расторопши пятнистой (Силимар), Фосфонциале, Гептрал, урсодезоксихолевая кислота (Экхол), Метадоксил;
    - глюкокортикостероиды (ГКС).
  4. Ортотопическая трансплантация печени.
- Направления фармакотерапии АБП:
- восстановление поврежденных мембран печеночных клеток;
  - устранение метаболических нарушений (оксидативного стресса);
  - противодействие процессам фиброгенеза.

### Эссенциальные фосфолипиды и комбинированные препараты

Нормальная фосфолипидная мембрана гепатоцитов двухслойная и включает гидрофобную часть (полиненасыщенные жирные кислоты) и гидрофильную часть (фосфатидилхолин), причем гидрофобные части фосфолипидных молекул обращены

внутри, а гидрофильные – наружу. В поврежденной мембране при этом возникают поры.

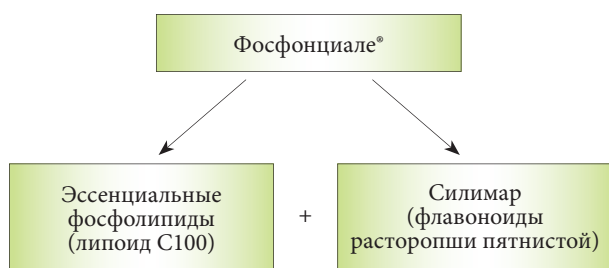
Механизм действия эссенциальных фосфолипидов включает мембраностабилизирующий (восстановление целостности мембран гепатоцитов, повышение активности и текучести мембран, активацию фосфолипидзависимых ферментов) и антиоксидантный (ингибирование перекисного окисления липидов) эффекты.

Жировая дистрофия печени является основным показанием к назначению гепатопротектора Эссенциале Н. Одна капсула препарата содержит 300 мг фосфатидилхолина; назначают по 2 капсулы 2–3 раза в день. Курс лечения составляет 3–6 месяцев. Однако при острых поражениях печени эффективность Эссенциале Н невысока.

К числу комбинированных препаратов для лечения заболеваний печени относится Фосфонциале. В состав препарата входят эссенциальные фосфолипиды (липоид С100) и флавоноиды расторопши пятнистой (Силимар).



## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гастроэнтерологии»



Состав одной капсулы: липоид С100 – 200 мг в пересчете на фосфодиолин 188 мг, Силимар – 70 мг, в том числе силибина 50 мг.

Рис. 2. Состав комбинированного препарата Фосфонциале

На сегодняшний день существует ряд комбинированных препаратов, в состав которых наряду с эссенциальными фосфолипидами входят и другие вещества. Так, гепатопротектор нового поколения Резалют Про содержит 300 мг фосфолипидов, 120 мг глицерола, 40,5 мг триглицеридов средней цепи, а также альфа-токоферол. Резалют Про помимо комплексного гепатопротективного действия нормализует липидный обмен и снижает уровень холестерина путем повышения образования его эфиров и линолевой кислоты. Вдобавок этот препарат улучшает состав желчи и снижает ее литогенность. К числу комбинированных препаратов для лечения заболеваний печени относится Фосфонциале. В состав препарата входят эссенциальные фосфолипиды (липоид С100) и флавоноиды расторопши пятнистой (Силимар) (рис. 2).

Флавоноиды расторопши и эссенциальные фосфолипиды в составе комплекса Фосфонциале выступают как синергисты, усиливая действие друг друга. Особенно благотворно синергическое действие сказывается на репарации и поддержании текучести мембран гепатоцитов. Оба компонента подавляют развитие фиброза, что замедляет темпы прогрессирования цирроза печени. Кроме того, липоид С100 восстанавливает и сохраняет клеточную структуру, нормализует функции печени и ферментную активность гепатоцитов,

50 пациентов с АБП в стадии стеатоза и стеатогепатита. Результаты исследования показали, что прием Фосфонциале по 2 капсулы 3 раза в день перед едой, курсом не менее 3 месяцев, способствует уменьшению размеров печени, купированию утренней тошноты, тяжести или боли в правом подреберье, снижению выраженности астеновегетативного синдрома, нормализации лабораторных показателей, восстановлению метаболизма липидов и витаминов и, таким образом, приводит к улучшению качества жизни больных. Положительные из-

Флавоноиды расторопши и эссенциальные фосфолипиды в составе комплекса Фосфонциале выступают как синергисты, усиливая действие друг друга. Оба компонента подавляют развитие фиброза, что замедляет темпы прогрессирования цирроза печени.

что улучшает синтез белков, липидов, нейтральных жиров и холестерина, а также детоксикационные функции печени. Силимар оказывает антиоксидантное действие, стабилизирует клеточные мембраны и препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур. Он тормозит проникновение в клетку гепатотоксичных веществ, стабилизирует физико-химические свойства гепатоцитов и нормализует синтез желчи.

В 2007 г. на базе филиала «Клиническая фармакология» Научного центра биомедицинских технологий РАМН под руководством директора филиала академика РАМН В.Г. Кукеса проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование, целью которого явилось изучение эффективности и безопасности препарата Фосфонциале по сравнению с препаратом Эссенциале Форте Н в капсулах у

менения начинаются уже через 2 недели после начала приема препарата и достигают максимума к 12-й неделе лечения. Так, уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) понизился с 72 ЕД/л до начала лечения до 45 ЕД/л к 84-му дню лечения; аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) – с 86 до 41 ЕД/л соответственно; концентрации ГГТП и щелочной фосфатазы – с 1510 до 51 ЕД/л и с 485 до 256 ЕД/л соответственно. Достоверно улучшились показатели липидного спектра крови: уровень общего холестерина до лечения составлял 6,93 ммоль/л, к 84-му дню лечения он снизился до 4,53 ммоль/л; концентрация триглицеридов уменьшилась с 2,81 до 1,75 ммоль/л; содержание липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности к 12-й неделе лечения составило 1,86 и 1,8 ммоль/л соответственно по сравнению с 4,17 и 1,1 ммоль/л



## Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гастроэнтерологии»

до начала лечения. Препарат хорошо переносился больными. Выраженных неблагоприятных лекарственных реакций при применении Фосфонциале у пациентов с АБП выявлено не было. На основании анализа результатов исследования можно сделать вывод, что препарат Фосфонциале рекомендуется для применения в качестве гепатопротекторного средства у пациентов с АБП в стадии стеатоза и стеатогепатита в дозировке 2 капсулы 2–3 раза в день в течение длительного времени.

инъекций выпускается в виде порошка во флаконе (содержит 400 мг адеметионина) и растворителя L-лизина, которые перед применением необходимо смешать.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – Эксхол, Урсосан – используются в лечении алкогольного гепатита и цирроза печени, особенно при наличии холестаза. Эта гидрофильная желчная кислота блокирует отрицательное влияние гидрофобных желчных кислот, стабилизирует мембраны, ока-

действие). Препарат ускоряет метаболизм алкоголя посредством активации алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы, тем самым ускоряя выведение из организма метаболита этанола ацетальдегида. Метадоксил обладает выраженным антифиброзным эффектом и препятствует развитию фиброза и цирроза печени. Принимают препарат по 1 таблетке (500 мг) 2–3 раза в день перед приемом пищи. Курс лечения – 1–3 месяца.

Глюкокортикостероиды – препараты для особо тяжелых случаев. Основным показанием для назначения ГКС (преднизолон или метилпреднизолон) является острый алкогольный гепатит тяжелого течения, особенно при наличии печеночной энцефалопатии. Использование ГКС, по словам профессора А.В. Калинина, является «актом отчаяния», когда больной в крайне тяжелом состоянии и едва ли есть другие способы его спасти. Стероиды подавляют гиперактивный иммунный ответ и цитокин-индуцированное воспаление, уменьшают продукцию коллагена, повышают синтез альбумина. Лечение начинают с внутривенного введения преднизолона по 300 мг/сут, затем продолжают прием внутрь преднизолона по 40 мг/сут в течение 4 недель.

### Заключение

Таким образом, арсенал препаратов с гепатопротективным действием достаточно велик, их выбор осуществляется в зависимости от формы алкогольного повреждения печени и степени тяжести больного. При тяжелых острых формах повреждения печени лечение следует начинать с парентерально вводимого препарата, по мере купирования тяжести состояния целесообразен переход на энтеральную форму, так как продолжительность лечения значительна (3–6 месяцев). ☉

Прием Фосфонциале по 2 капсулы 3 раза в день перед едой, курсом не менее 3 месяцев, способствует уменьшению размеров печени, купированию утренней тошноты, тяжести или боли в правом подреберье, снижению выраженности астеновегетативного синдрома, нормализации лабораторных показателей, восстановлению метаболизма липидов и витаминов и, таким образом, приводит к улучшению качества жизни больных.

### Другие гепатопротекторы

Гептрал – адеметионин (S-аденозил-L-метионин) – участвует в трех важных биохимических реакциях печени (транسمетилировании, транссульфурировании и аминопропилировании) и воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза АБП:

- стимулирует синтез глутатиона (антиоксидантная защита);
- способствует синтезу полиаминов (регенерация печеночной ткани);
- обеспечивает выведение токсичных желчных кислот (борьба с холестазом);
- обладает нейропротективным и антидепрессивным действием.

Гептрал применяют перорально в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и содержащих по 400 мг адеметионина, а также внутривенно и внутримышечно. Раствор для

зывает иммуномодулирующее действие и, возможно, влияет на апоптоз. Основным показанием к назначению препаратов УДХК является холестаз при алкогольной болезни печени. В 1 капсуле Эксхола содержится 250 мг УДХК, применяют его по 2–5 капсул в день (15 мг на 1 кг веса). Метадоксил – циклическое производное глутаминовой кислоты, обладает разносторонним действием: способствует восстановлению уровня мощного антиоксиданта глутатиона в тканях печени, нормализует баланс свободных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в плазме крови (мембраностабилизирующий эффект), блокирует формирование и накопление жировой ткани (антилипогенное действие). Кроме того, метадоксил подавляет синтез фактора некроза опухоли (цитопротективное