

Комбинированное применение эссенциальных фосфолипидов и панкреатических ферментов у больных с алкогольным поражением печени

Проблема алкогольного поражения печени в настоящее время является одним из актуальных вопросов внутренней медицины. Высокая распространенность алкогольных поражений печени, рост заболеваемости и летальности от этой патологии диктуют необходимость углубленного изучения не только механизмов развития заболевания, патогенеза персистирования и прогрессирования изменений печеночной паренхимы, но и определяют важность поиска новых эффективных методов лечения [1, 2, 12]. Развитие алкогольного поражения печени протекает от стеатогепатита до алкогольного фиброза и цирроза печени, которые составляют этапы алкогольной болезни печени (АБП). Алкогольный стеатогепатит развивается преимущественно за счет изменения метаболизма печеночной клетки на фоне хронической экзогенной (алкогольной) интоксикации [2, 10]. При этом нарушается этерификация и β -окисление жирных кислот, изменяется их метаболизм, что сочетается с жировой дистрофией гепатоцитов [3, 12]. В то же время отмечаются системная алкогольная интоксикация и изменения других органов и систем, что усугубляет клиническое течение АБП и снижает качество жизни таких больных.

В настоящее время для лечения алкогольного поражения печени используются различные комбинированные схемы терапии, в то же время эффективность комбинации эссенциальных фосфолипидов с ферментами поджелудочной железы изучена недостаточно.

Целью данной работы было изучение эффективности комбинации эссенциальных фосфолипидов и панкреатических ферментов в терапии АБП

Материалы и методы

Обследовали 79 больных с АБП. Все пациенты были мужского пола, что являлось особенностью выборки, в возрасте от 32 до 61 года. Средний возраст обследованных составил $42,1 \pm 3,6$ года. Пациенты имели значительный стаж употребления алкоголя, который варьировал от 3 до 17 лет ($5,2 \pm 1,3$ года). Учитывая важность дозы алкоголя при оценке его повреждающего действия на печень, у пациентов определяли среднесуточную дозу алкоголя, которая в среднем по группе составила $92,8 \pm 10,7$ мл этанола в сутки. Следует отметить, что среднесуточную дозу употребляемого алкоголя высчитывали за последние 3 месяца, а не за весь период. Несмотря на относительную условность расчетов, доза алкоголя у обследованных больных соответствовала первой циррогенной дозе по классификации А.И. Хазанова [2], то есть была достаточно высокой.

Алкогольное поражение печени у обследованных больных расценивали как хронический алкогольный гепатит. Диагноз ставился на основании клинико-анамнестических данных с учетом лабораторных и инструментальных изменений.

Всем больным в динамике определяли уровни билирубина и его фракций, а также ферментов в сыворотке крови. Были исследованы показатели аспаратамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), амилазы (АМ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), липазы (ЛП). Для оценки выраженности изменений печени, а также подтверждения отсутствия признаков цирроза всем больным проводилось ультразвуковое исследование печени и органов брюшной полости. Кроме того, для исключения вирусного поражения печени у всех больных были определены маркеры вирусов гепатита В и С.

Алкогольная интоксикация в сочетании с изменениями метаболизма гепатоцитов приводит к повышенной активации свободнорадикальных процессов на мембранах печеночных клеток с повышением их проницаемости, изменением рецепторного аппарата. Рост количества свободных радикалов и усиление их активности приводит к повышенному

окислению билипидного слоя мембран гепатоцитов, увеличивая их проницаемость. Дестабилизация клеточных и внутриклеточных мембран способствует повышенному выделению вазоактивных аминов, цитокинов, разбалансированности иммунных процессов и вторичной альтерации [4, 8, 9]. Следовательно, активность свободнорадикального окисления является одним из ведущих механизмов повреждения гепатоцитов при АБП, а оценка его изменения под влиянием терапии может свидетельствовать о степени ее эффективности. Поэтому у всех обследованных больных до и после лечения были изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ). Помимо абсолютных показателей диеновых конъюгатов (ДК), являющихся промежуточными продуктами ПОЛ, и малонового диальдегида (МДА) – конечного продукта ПОЛ, для суждения о степени нарушения процессов ПОЛ важным является соотношение промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Высчитывалось соотношение МДА/ДК. Изучался также уровень перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ), отражающий влияние свободных радикалов на стабильность клеточных мембран.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются основой клеточного мембранного матрикса, а наличие в препаратах ЭФЛ полиненасыщенных фосфатидилхолиновых молекул определяет их терапевтическую эффективность. Применение ЭФЛ оказывает широкий спектр лечебного воздействия на ткань печени. Мембраностабилизирующее действие ЭФЛ осуществляется за счет повышения активности и текучести мембран, в результате чего нормализуется их проницаемость. ЭФЛ замещают фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток; репарация дефектов способствует восстановлению барьерной функции билипидного слоя мембран [3, 5, 11]. Восстановление состава мембранных фосфолипидов улучшает текучесть, проницаемость, возбудимость мембран, а также рецепторную и ферментативную активность связанных с мембранами белков. Под влиянием ЭФЛ повышается активность фосфолипидозависимых ферментов гепатоцитов, что улучшает клеточный метаболизм [6, 7]. Использование сбалансированных ферментных препаратов улучшает полостное и пристеночное пищеварение в кишечнике, способствует полному и эффективному расщеплению продуктов пищеварения, а также токсинов и аллергенов в ЖКТ. Это уменьшает уровень всасывания токсических продуктов и снижает антигенную нагрузку на гепатоциты. Следовательно, комбинированное применение препаратов ЭФЛ

и панкреатических ферментов, является целесообразным, особенно у больных с системным токсическим (алкогольным) воздействием.

Все пациенты принимали препарат эссенциальных фосфолипидов Энерлив компании Berlin-Chemie, который выпускается в форме мягких желатиновых капсул, содержащих 300 мг обогащенных обезжиренных соевых фосфолипидов с максимально высокой степенью очистки, концентрация фосфатидилхолина – 76%. Около 68% остатков жирных кислот составляют линолевая и линоленовая ненасыщенные жирные кислоты. Суточная доза составляла 1800 мг; пациентам назначали по 2 капсулы 3 раза в день в течение трех месяцев. Помимо этого, 30 больных получали сбалансированный ферментный препарат Пангрол 20000 компании Berlin-Chemie. Использовали кишечнорастворимые таблетки, содержащие 20000 ЕД липазы, 12000 ЕД амилазы и 900 ЕД протеазы. Препарат назначали трижды в сутки во время еды также в течение трех месяцев.

Для оценки эффективности терапии очень важна не только правильная врачебная тактика, но и достижение комплаенса с пациентом. Это представляет особые трудности в условиях, когда больной имеет определенную зависимость от вредных привычек, оказывающих прямое негативное действие на течение заболевания. Именно такими пациентами являются больные с АБП, поэтому, помимо медикаментозной терапии, больным настоятельно рекомендовали изменить образ жизни, отказаться или резко снизить дозу употребляемого алкоголя. У 32 (40,5%) пациентов для закрепления этих рекомендаций прибегали к помощи психолога или психотерапевта, но без назначения дополнительной медикаментозной терапии. К сожалению, из 79 больных, начавших лечение, полностью закончить смогли только 57 (72,1%), а 22 (27,9%) пациента были исключены из него из-за

нарушения рекомендаций. Таким образом, первая группа больных, получавших только Энерлив, составила 27 пациентов, а вторая – 30 больных, получавших комбинацию Энерлива и Пангрولا.

Результаты и обсуждение

До терапии все обследованные пациенты предъявляли жалобы на незначительные боли или тяжесть в правом подреберье, без четкой связи с приемом пищи, физической нагрузкой, приемом алкоголя и другими провоцирующими факторами. Кроме того, у 69 (87,3%) больных АБП имелись диспептические расстройства, 73 (91,1%) пациента жаловались на головную боль, общую слабость, повышенную утомляемость, нарушения сна. У 56 (70,9%) больных отмечалась субиктеричность, или желтушность, кожи и склер.

На фоне терапии состояние всех больных достоверно улучшалось. После окончания лечения только у 2 (7,4%) пациентов первой группы и у одного больного второй группы сохранялись незначительные диспептические жалобы. Незначительно выраженные проявления астенического синдрома после терапии сохранялись у 3 (11,1%) больных первой группы и 4 (13,3%) пациентов второй группы. Следует отметить, что скорость и полнота терапевтического эффекта в первый месяц лечения в большей степени зависела не от комбинации препаратов, а от тщательности соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни. В последующие два месяца терапии более быстрый и стабильный клинический эффект наблюдался у пациентов, принимавших Энерлив и Пангрол, хотя эти различия по сравнению с больными первой группы не были достоверными.

До лечения у всех обследованных больных были выявлены изменения ферментативного статуса (табл. 1). У больных выявлено достоверное повышение АСТ и АЛТ в 2,3 и 2,2 раза соответственно, в сочетании с повышением ГГТ в 3,7 раза по сравнению с нормой, что может свидетельствовать об умеренно выраженном синдроме цитолиза. Кроме того, было выявлено достоверное повышение уровня щелочной фосфатазы при некотором снижении амилазы и липазы сыворотки крови.

Некоторое снижение уровней общей амилазы и липазы в сыворотке крови у больных АБП может свидетельствовать о токсическом поражении поджелудочной железы у этих пациентов, хотя явления

Таблица 1. Уровни ферментов у обследованных больных АБП до и после лечения

Фермент (ед/л)	Норма n=30	До лечения n=79	После лечения	
			I группа n=27	II группа n=30
АМ	53,2±5,2	35,7±5,1*	39,9±3,8*	56,0±3,6**
ЛП	48,7±4,4	34,9±4,1	35,2±3,1	43,1±2,9**
ЩФ	130,8±3,0	187,9±14,3*	149,8±14,7	139,5±14,2
ГГТ	13,0±1,3	48,0±4,5*	31,0±3,4*	23,9±4,5**
АСТ	22,3±2,4	51,3±5,1*	32,1±3,5*	31,3±3,2*
АЛТ	18,7±1,2	41,6±4,4*	25,8±3,4*	26,2±3,4*

Примечание: М±m;

* $p \leq 0,05$ в сравнении со здоровыми;

* $p_1 \leq 0,05$ в сравнении с группой до лечения;

** $p_2 \leq 0,05$ при сравнении между группами после терапии.

Таблиця 2. Показатели перекисного окисления липидов у больных АБП до и после лечения

Фермент (ед/л)	Норма n=30	До лечения n=79	После лечения	
			I группа n=27	II группа n=30
ДК (отн. ед/мл)	1,30±0,17	2,78±0,21*	2,01±0,28*	1,98±0,22*
МДА (мкмоль/л)	3,50±0,14	10,36±1,12*	5,72±0,51*	5,57±0,59*
ПГЭ (%)	5,06±0,22	9,29±0,81*	6,81±0,71*	6,75±0,68*
МДА/ ДК	2,7±0,2	3,7±0,3*	2,8±0,3*	2,8±0,2*

Примечание:
* p<0,05 в сравнении со здоровыми;
• p<0,05 в сравнении с группой до лечения;
• p<0,05 при сравнении между группами после терапии.

панкреатита не были выявлены ни у одного больного, что являлось особенностями выборки. Следовательно, системное алкогольное поражение у больных АБП может выражаться в метаболических изменениях поджелудочной железы со снижением ее ферментативной активности, при отсутствии клинических проявлений панкреатита, что, возможно, является дополнительным показанием к применению комплекса ЭФЛ и ферментов при лечении таких больных.

После лечения у больных обеих групп отмечена тенденция к нормализации ферментативного статуса. При этом уровни трансаминаз в обеих группах достоверно снижались, хотя и не достигали нормальных показателей. Уровень ГГТ также достоверно снижался в обеих группах больных, хотя и оставался достоверно повышенным, по сравнению с нормой после окончания терапии. В группе пациентов, принимавших Энерлив, уровень ГГТ после терапии превосходил норму в 2,4 раза, а у больных, получавших Энерлив и Пангрол, — в 1,8 раза (p<0,05). В то же время в обеих группах отмечалось незначительное снижение уровня щелочной фосфатазы. Следует отметить, что у больных, принимавших Энерлив и Пангрол, после трех месяцев терапии отмечено достоверное повышение активности общей амилазы и липазы сыворотки крови, при этом уровни этих ферментов нормализовались. В то же время у пациентов, принимавших только Энерлив, была выявлена лишь тенденция к нормализации амилазы и липазы крови и после терапии эти показатели оставались ниже нормы.

Таким образом, на фоне терапии у пациентов обеих групп не только отмечена положительная клиническая динамика, но и выявлены тенденции к нормализации ферментативного статуса, которые были более выраженными у больных второй группы, принимавших терапевтический комплекс ЭФЛ и панкреатических ферментов.

Одним из основных повреждающих факторов при АБП является активация свободнорадикального окисления с активацией системы ПОЛ, поэтому были оценены изменения показателей ПОЛ у обследованных больных до и после терапии (табл. 2).

До лечения у всех больных АБП отмечено повышение активности системы ПОЛ с повышением уровня промежуточных продуктов окисления — диеновых конъюгатов в 2,1 раза, а конечных продуктов перекисидации — МДА — в 3 раза по сравнению с нормой. Кроме того, почти в 2 раза был повышен уровень перекисного гемолита эритроцитов, что отражает дестабилизацию клеточных мембран, в том числе и гепатоцитов, на фоне повышения активности ПОЛ.

Оценивая соотношение промежуточных и конечных продуктов перекисидации у больных АБП, следует отметить, что у этих больных выявлена тенденция к накоплению конечных продуктов ПОЛ — токсичного МДА, что определяет дополнительную антигенную и токсическую нагрузку на гепатоциты, а на фоне мембранной нестабильности, возможно,

приводит ко вторичной альтерации. Применение ЭФЛ как изолированно, так и в комплексе с панкреатическими ферментами приводило к снижению активности ПОЛ с уменьшением уровня продуктов окисления, нормализации соотношения промежуточных и конечных метаболитов перекисидации и, как следствие, повышало стабильность клеточных мембран. На фоне терапии в обеих группах больных отмечено достоверное снижение уровня диеновых конъюгатов и МДА при нормализации их соотношения. При этом показатели перекисного гемолита эритроцитов в обеих группах после лечения также достоверно понижались. Следует отметить, что достоверные статистические различия при анализе изменений показателей ПОЛ после терапии не были выявлены, следовательно, эффективность снижения активности свободнорадикального окисления у больных АБП в большей степени зависит от дозы и длительности назначения ЭФЛ, чем от применения панкреатических ферментов.

Таким образом, комбинированная терапия с применением эссенциальных фосфолипидов Энерлива в сочетании с ферментным препаратом Пангрол является эффективной у больных с алкогольной болезнью печени. Эта комбинация препаратов позволяет не только добиться положительной клинической динамики и снизить повреждающее действие свободнорадикального окисления, но более эффективно нормализовать ферментативный статус таких больных, что особенно важно при наличии системных токсических проявлений.

Литература

1. Бабак О.Я. Синдром холестаза (причины, механизмы развития, клинические проявления та принципов лечения) // Диагностика та лікування. — 2003. — № 2. — С. 27-32.
2. Григоренко Е.И., Левченко М.В., Пузря Е.Г. Опыт лечения больных с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом препаратом Энерлив // Крымский терапевтический журнал. — 2008. — № 2. — С. 4-9.
3. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 2. — С. 28-31.
4. Дегтярева И.И., Козачок Н.Н., Куц Т.В. и др. Терапевтическая эффективность применения Эссенциале форте Н при хронических токсических диффузных заболеваниях печени // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 4. — С. 76-79.
5. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Крачек Г.О. та ін. Ефективність Ессенціале форте Н у лікуванні хворих на хронічні захворювання печінки з холестазом // Здоров'я України. — 2008. — № 4. — С. 42-43.
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дергачева А.В. Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 2. — С. 51-55.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый взгляд на эссенциальные фосфолипиды // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 12. — С. 689-693.
8. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Место Эссенциале форте Н в терапии неалкогольных стеатогепатитов // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 6. — С. 61-63.
9. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. — 2003. — № 10 (73). — С. 10-15.
10. Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1. — С. 8-14.
11. Шульпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // РМЖ. — 2003. — № 5. — С. 300-302.
12. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32, № 1. — P. 39-47.

Гастроэнтерология • Новости

Клиническое течение алкогольного цирроза печени: результаты датского популяционного когортного исследования



Ученые из Дании провели популяционное когортное исследование, целью которого была оценка распространенности трех основных осложнений цирроза — асцита, кровотечения из варикозно расширенных вен и печеночной энцефалопатии, а также риска, хронологии их развития и ассоциирующейся с ними смертности.

В исследование включили 466 пациентов с установленным в 1993-2005 гг. диагнозом алкогольного цирроза печени, которых наблюдали с момента подтверждения диагноза по август 2006 года. К моменту установления диагноза у 24% пациентов не выявили никаких осложнений цирроза печени, у 55% диагностирован асцит, у 6% — кровотечение из варикозно расширенных вен, у 4% — асцит и кровотечение из варикозно расширенных вен, у 11% — печеночная энцефалопатия.

Смертность в течение года составила: 17% в группе пациентов без осложнений, 20% — с кровотечением из варикозно расширенных вен в анамнезе, 29% — с асцитом, 49% — с асцитом и кровотечением из варикозно расширенных вен в анамнезе, 64% — с печеночной энцефалопатией.

Показатель 5-летней летальности варьировал от 58% до 85%. Риск развития осложнений составил около 25% в первый год и 50% в течение 5 лет для всех пациентов без печеночной энцефалопатии.

В ходе исследования осложнения не развивались в какой-либо прогнозируемой последовательности. У пациентов без осложнений к началу исследования первым осложнением чаще всего был асцит (12% в течение года), у некоторых первым развивалось кровотечение из варикозно расширенных вен (6% в течение года) или печеночная энцефалопатия (4%). У пациентов с асцитом или кровотечением из варикозно расширенных вен последующие осложнения возникали в непредсказуемом порядке.

Проведенное исследование позволило сделать вывод о том, что к моменту установления диагноза алкогольного цирроза у значительной части пациентов отмечаются осложнения. Наличие и тип осложнений к моменту обнаружения цирроза печени являются предикторами смертности, однако не определяют риск развития последующих осложнений.

Jepsen P. et al., Hepatology. 2009 Dec 9

Неинвазивные методы диагностики цирроза печени и определения прогноза заболевания



В последнее время активно разрабатываются новые неинвазивные методы диагностики цирроза печени. Группа французских ученых провела исследование, целью которого стала оценка достоверности таких методов, как эластометрия, С-аминопиринный дыхательный тест, определение соотношения АСТ и количества тромбоцитов (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI) и клиренса индоцианина зеленого в диагностике цирроза у пациентов с хронической патологией печени. Также оценивали значение результатов этих методов исследования в качестве предикторов развития тяжелых осложнений у больных с циррозом печени.

В исследование вошли 296 пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии. Площадь под рабочей характеристической кривой для диагностики цирроза печени составила: для эластометрии — 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,9-0,96); для С-аминопиринного дыхательного теста — 0,82 (0,77-0,87), для APRI — 0,81 (0,76-0,86).

При использовании предельных значений: 14,1 кПа для эластометрии, 4,15% дозы в час для С-аминопиринного дыхательного теста, 1 балл для APRI прогностическая ценность положительного результата для диагностики цирроза составила приблизительно 90%.

При использовании предельных значений 65,2 кПа для эластометрии, 1,17% дозы в час для С-аминопиринного дыхательного теста, 2,82 балла для APRI и 51,1% для клиренса индоцианина зеленого прогностическая ценность положительного результата для оценки степени риска развития тяжелых осложнений у пациентов с циррозом печени достигла 80%.

Таким образом, эластометрия, С-аминопиринный дыхательный тест, определение клиренса индоцианина зеленого и APRI являются надежными неинвазивными методами диагностики цирроза у больных с различными хроническими заболеваниями печени. Кроме того, их результаты могут быть использованы в качестве прогностических маркеров развития тяжелых осложнений у пациентов с циррозом печени.

Forestier J. et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb 15

Предикторы развития рака поджелудочной железы: результаты многоцентрового исследования случай-контроль



Цель многоцентрового популяционного исследования случай-контроль, проведенного учеными Европейского института онкологии (Милан, Италия), заключалась в определении факторов риска развития рака поджелудочной железы (ПЖ). В анализ включили истории болезней 823 пациентов с раком ПЖ и 1679 контрольных пациентов из нескольких медицинских центров Австралии, Канады, Нидерландов и Польши.

После поправки на вмешивающиеся факторы наличие в анамнезе панкреатита ассоциировалось с высоким риском развития рака ПЖ (относительный риск (ОР) = 4,68; 95% ДИ 2,23-9,84). Наиболее высокий риск отмечали у злостных курильщиков с панкреатитом в анамнезе (ОР=15,4; 95% ДИ 3,18-74,9). Риск развития рака ПЖ был также повышен у лиц с сахарным диабетом (ОР=2,16; 95% ДИ 1,6-2,91), особенно в первый год после его развития (ОР=6,68; 95% ДИ 3,56-12,6). С течением времени риск развития рака ПЖ у лиц с сахарным диабетом снижался. Также было установлено, что наличие в анамнезе аллергических заболеваний ассоциируется с более низким риском развития рака ПЖ (ОР=0,64; 95% ДИ 0,5-0,82).

Авторы сделали вывод, что больные с недавно установленным диагнозом сахарного диабета и пациенты с панкреатитом в анамнезе, особенно злостные курильщики, относятся к группе высокого риска развития рака ПЖ. Данные состояния могут быть не только факторами риска, но и ранними проявлениями этого онкологического заболевания. В то же время у больных с аллергической патологией риск развития рака ПЖ ниже, чем в общей популяции.

Maisonneuve P. et al., Ann Epidemiol. 2010 Feb; 20 (2): 92-8

Подготовила Наталья Мищенко