

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрою гастроентерології, С.В. Глушенко, Харківська медичинська академія післядипломного освіти

Хронические диффузные заболевания печени: патогенетические подходы к лечению

По данным статистики, 30% людей на земном шаре страдает хроническими диффузными заболеваниями печени. В соответствии с информацией, опубликованной ВОЗ, эта цифра составляет 2 млрд человек. В частности, в Украине за последние 10 лет заболеваемость хроническими гепатитами возросла на 76,6%, распространенность за этот период увеличилась в 2,2 раза. Смертность пациентов с различной патологией печени за последние 20 лет возросла вдвое. Заболевания печени являются серьезной медико-социальной проблемой, так как 60% больных, страдающих этой патологией, составляют лица трудоспособного возраста.



Т.Д. Звягинцева

Причиной патологии печени являются гепатотропные вирусы, экзогенные токсические вещества (алкоголь, наркотики, лекарственные препараты, ксенобиотики), нарушение метаболических процессов, иммунного статуса, генетические изменения. Отдельно следует отметить и обратить особое внимание на увеличение в структуре заболеваемости сочетанной патологии.

Несмотря на успехи в разработке методов лечения хронических заболеваний печени лекарственными средствами, влияющими непосредственно на причинные факторы, фармакотерапия этой нозологической группы остается одной из актуальных проблем современной медицины.

Для лечения различных по этиологии заболеваний печени используются специфические лекарственные средства: противовирусные, гепатопротекторные, дезинтоксикационные, иммуностимулирующие. Однако не следует забывать о препаратах, влияющих на механизмы развития патологического процесса, в частности о метаболических средствах.

При хронических заболеваниях печени в той или иной степени возникают нарушения метаболизма: нарушение синтеза белка приводит к изменению аминокислотного состава крови, нарушению процессов обезвреживания аммиака, гемокоагуляции. Следует отметить, что выраженные нарушения функции печени наиболее часто возникают у пациентов, страдающих циррозом печени, при fulminантной печеночной недостаточности, отравлении гепатотропными ядами. Однако метаболические нарушения развиваются и при заболеваниях, исходно не сопровождающихся явными признаками декомпенсации функции печени – хронических гепатитах, жировой дистрофии печени.

Одним из ведущих звеньев патогенеза является нарушение детоксикации аммиака в биохимических реакциях орнитинового цикла, протекающих в перипортальных гепатоцитах (рис. 1).

При циррозе печени вследствие капилляризации стенки синусоидов и

развития порто-кавальных анастомозов также происходит прямая утечка аммиака в системный кровоток. Изменение аминокислотного состава сыворотки крови весьма характерно для декомпенсированных заболеваний печени. При печеночной недостаточности характерны процессы катаболизма с преобладанием реакций дезаминирования, в которых из аминокислот с разветвленной боковой цепью образуются карбоновые кислоты.

Растворы для внутривенного введения, содержащие преимущественно аминокислоты с разветвленной боковой цепью и лишь незначительное количество аминокислот ароматического строения, служат поставщиками пластического и энергетического материала, дефицит которого лежит в основе многих патофизиологических изменений при печеночной недостаточности: астенического синдрома, мышечной гипотрофии, печеночной энцефалопатии и др.

К таким лекарственным средствам относится Гепасол-Нео. Препарат в содержит восемь незаменимых, две условно заменимых и пять заменимых аминокислот: валин, изолейцин, L-лейцин, L-лизин, L-метионин, L-треонин, L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-пролин, L-серин, L-цистеин, L-фенилаланин, L-триптофан. Концентрация раствора составляет 8%. Данное лекарственное средство не содержит углеводов и электролитов. При внутривенном введении аминокислоты – компоненты Гепасола-Нео – распределяются во всех тканях организма, где используются в процессе синтеза белка и служат для обеспечения энергетических затрат. L-форма аминокислоты обеспечивает возможность их прямого включения в биосинтез белков. Содержание в препарате условно заменимых аминокислот (L-аргинина и L-гистидина) обеспечивает

устранение их дефицита, который нередко наблюдается при печеночной недостаточности. L-аргинин выступает как субстрат в цикле синтеза мочевины и способствует снижению выраженности гипераммониемии (рис. 1). Введение L-аланина и L-пролина способствует уменьшению потребности организма в глицине и косвенно способствует снижению выработки аммиака, так как глицин активно подвергается дезаминированию с высвобождением ионов аммония. Введение L-изолейцина, L-лейцина и L-валина – незаменимых аминокислот с разветвленной боковой цепью – не только способствует устранению энергетического и пластического дефицита в периферических тканях, но и снижает поступление ароматических аминокислот в ЦНС, уменьшая проявления печеночной энцефалопатии.

Введение аминокислот с разветвленной боковой цепью назначают как компонент частичного или полного парентерального питания больным с печеночной недостаточностью, в том числе сопровождающейся печеночной энцефалопатией.

По данным литературы, препарат достоверно снижает уровень билирубина и активность трансаминаз, что свидетельствует об улучшении функций печени, то есть гепатопротективном и дезинтоксикационном действии препарата. Снижение уровня индикаторных ферментов повреждения гепатоцитов позволяет косвенно подтвердить мембраностабилизирующие и антиоксидантные эффекты препарата, отмеченные рядом авторов (Л.Ф. Чернецова и соавт., 2002).

Материалы и методы

Цель нашего исследования – изучить влияние препарата Гепасол-Нео на течение заболевания у больных с различной патологией печени, в частности

неалкогольным стеатогепатитом, хроническим гепатитом и циррозом печени. Под нашим наблюдением находился 21 больной, из них 12 (57%) мужчин, 9 (43%) женщин, в возрасте от 20 до 59 лет. Наряду с базисной терапией основного заболевания все пациенты получали Гепасол-Нео в дозе 400 мл 8% раствора внутривенно капельно со скоростью инфузии 1-1,25 мл/кг массы тела/ч. Показанием к назначению Гепасола-Нео было подтверждение активности гепатита. Продолжительность терапии устанавливалась индивидуально, в зависимости от тяжести состояния пациента.

При обследовании у 38% (8) пациентов диагностирован неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у 33% (7) – хронический гепатит (ХГ) и у 29% (6) – цирроз печени (ЦП) (рис. 2).

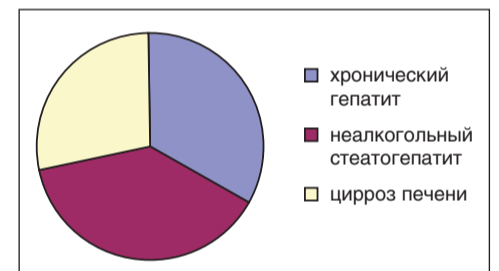


Рис. 2. Соотношение пациентов с различной нозологией

У всех обследованных оценивали данные анамнеза, клинические проявления, объективный статус, результаты лабораторных (клинико-биохимических, вирусологических) и инструментальных методов до и после терапии. Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), холинэстеразы (ХЭ), содержанию общего белка и белковых фракций, общего билирубина и его фракций.

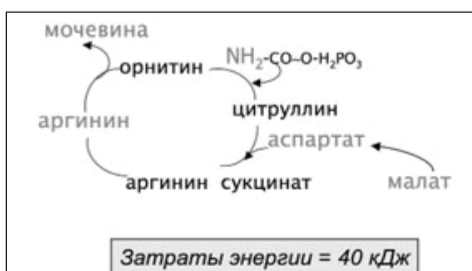


Рис. 1. Биохимический цикл связывания аммиака и синтеза мочевины в печени. Аргинин и аспартат являются одними из основных субстратов в цикле синтеза мочевины в печени. Малат (яблочная кислота) служит источником пополнения запасов аспартата. Процесс синтеза мочевины является энергозатратным

Таблица. Влияние Гепасола-Нео на биохимические показатели печени, М±m

Показатели	Заболевания					
	НАСГ		ХГ		ЦП	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ, ммоль/(ч*л)	1,09±0,20	0,55±0,12*	1,67±0,06	0,70±0,02*	2,18±0,86	0,95±0,25*
АСТ, ммоль/(ч*л)	0,60±0,16	0,21±0,11*	1,84±0,08	0,47±0,01*	1,93±0,41	0,60±0,13*
ЩФ, мкмоль/(с*л)	3120±107,0	2190±101,1*	3345±170	2105±120,0*	6046±201,0	3350±186,1*
ГГТП, ммоль/(ч*л)	6,1±1,2	5,4±0,17	5,8±1,2	5,6±1,4	6,2±1,8	5,6±0,6
ХЭ, ЕД/мл	11,9±0,98	7,3±0,42	10,8±1,6	5,7±0,53*	13,6±1,7	11,8±0,9*
Общий белок, г/л	64,6±0,8	72,0±0,6	68,0±3,6	74,0±2,0*	58,2±2,1	62,9±0,97
Альбумины, %	57,4±5,3	58,9±4,5	44,4±5,1	48,3±5,1*	42,3±2,1	50,8±2,2*
α -Глобулины, %	14,1±0,54	13,7±1,3	15,7±0,9	13,61±0,16*	9,8±0,9	12,6±1,2*
β -Глобулины, %	9,2±0,2	9,8±0,4	13,6±0,4	11,9±0,04*	13,2±1,6	13,8±1,4
γ -Глобулины, %	15,4±0,3	14,8±1,2	21,9±0,9	17,5±0,55*	35,4±3,2	25,1±1,6*
Общий билирубин, мкмоль/л	18,8±2,8	17,7±3,7	19,1±2,4	15,9±3,5*	28,7±2,1	19,3±1,8*

* p<0,05.

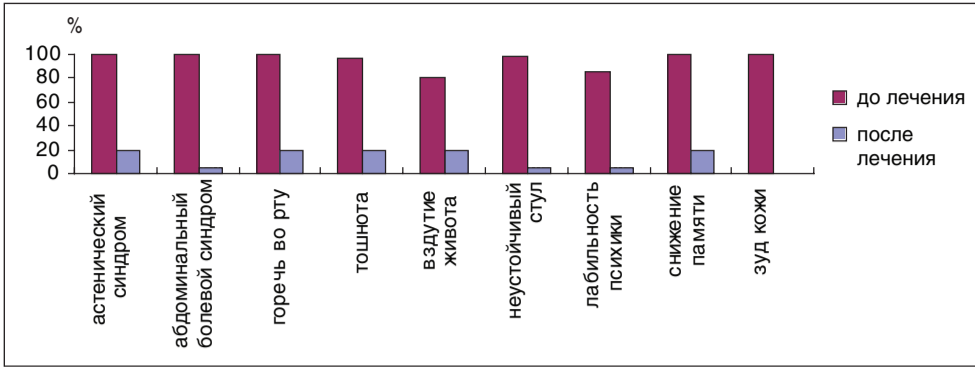


Рис. 3. Ефективність терапії

Результати і їх обговорення

У всіх больних (100%) наблюдався астеноневротический синдром разной степени выраженности, проявляющийся общей слабостью, снижением работоспособности, утомляемостью, изменением эмоционального фона; диспептический и абдоминально-болевой синдромы отмечены у 19 пациентов (95%). У больных выявлен синдром цитолиза, выраженность которого нарастала от стеатогепатита к циррозу печени. Статистически достоверным было повышение показателей АЛТ в группе с неалкогольным стеатогепатитом ($1,09 \pm 0,2$ ммоль/(ч·л), $p < 0,05$), хроническим гепатитом ($1,67 \pm 0,06$ ммоль/(ч·л), $p < 0,05$) и циррозом печени ($2,18 \pm 0,86$ ммоль/(ч·л), $p < 0,001$). Тогда как уровень АСТ достоверно был повышен в группе с хроническим гепатитом ($1,84 \pm 0,08$ ммоль/(ч·л), $p < 0,05$) и циррозом печени ($1,93 \pm 0,41$ ммоль/(ч·л), $p < 0,05$). Синдром холестаза проявлялся повышением уровня щелочной фосфатазы: при неалкогольном стеатогепатите до $3120 \pm 107,0$ мкмоль/(с·л) ($p < 0,05$), при хроническом гепатите до $3345 \pm 170,0$ мкмоль/(с·л) ($p < 0,05$), при циррозе печени до $6046 \pm 201,0$ мкмоль/(с·л) ($p < 0,001$). Мезенхимально-воспалительный синдром был выраженным при циррозе печени, уровень γ -глобулинов составлял $35,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), в меньшей степени при хроническом гепатите – γ -глобулины были повышены до $21,9 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$).

В результате лечения значительно уменьшились клинические проявления заболевания: у 19 пациентов (95%) на 6-7-е сутки уменьшились астеноневротический, диспептический синдромы, двоих пациентов (5%) продолжали беспокоить периодические боли в правом подреберье и неустойчивый стул, что было обусловлено погрешностью в диете (рис. 3).

Оценка функционального состояния печени выявила положительное влияние препарата на биохимические показатели (табл.).

Уменьшение синдрома цитолиза наступило у 21 пациента (100%), нормализация показателей общего белка и белковых фракций у 20 пациентов (97,5%). Синдром холестаза наблюдался у 6 пациентов (29%) в группе с циррозом печени до лечения, после лечения он был выявлен у 2 (5%) пациентов в этой же группе. Остальные показатели (γ -глутамилтранспептидаза) достоверно не изменились.

Кроме того, в процессе лечения препаратом Гепасол-Нео у пациентов отмечена хорошая динамика клинических симптомов. Следует отдельно подчеркнуть, что в группе больных с неалкогольным стеатогепатитом наряду с нормализацией биохимических показателей полностью исчезли проявления астеноневротического синдрома.

Выводы

Включение препарата Гепасол-Нео в комплексную терапию хронических заболеваний печени улучшает клиническое течение основного

заболевания и качество жизни больных.

Применение препарата Гепасол-Нео способствует нормализации биохимических показателей печени: уменьшению синдрома цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного синдрома.

Література

1. Буевров А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии // Клини. перспект. гастроэнтерол. и гепатол. 2005. – № 1. – С. 25-30.
2. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерол. і гепатол. – 2000. – № 2. – С. 53-55.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Принципы диагностики и лечения алкогольной болезни печени // Consilium medicum. – 2006. – № 9/1. – С. 21-29.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3 (47). – С. 35-42.

5. Ивашкин В.Т., Буевров А.О., Золотаревский В.Б. и др. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО «Издательство «М-Вести», 2005.
6. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буевров А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. 2001. – № 3. – С. 25-7.
7. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению // Consilium medicum. 2004. – № 2. – С. 12-6.
8. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Гепасол А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной энцефалопатии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. – № 2. – С. 73-6.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. Под ред. З.Д. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Геотар Медицина, 1999.
10. Als-Nielsen B., Koretz R.L., Kjaergard L.L., Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. – 2004.
11. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology: principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinical, therapy. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2002.

3

ГЕПАСОЛ® НЕО 8%



ПЕЧІНКА ПРАЦЮЄ!

ПРИ ПОРУШЕННЯХ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ
ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ
ТА ДЕТОКСИКАЦІЇ

- ✓ нормалізація неврологічного статусу хворих
- ✓ ефективна корекція амінокислотного дисбалансу
- ✓ висока біологічна цінність



Р.п. №UA/3514/01/01 від 01.08.2005

Hemofarm



НИЖФАРМ
ГРУПА КОМПАНІЙ СТАДА