

ВОЗМОЖНОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ КОНЕЧНОЙ СТАДИИ

Эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале форте Н, Aventis, Франция – Германия) при алкоголь-ассоциированном циррозе печени улучшают субъективное состояние пациентов, снижают проявления астенического и диспепсического синдромов, выраженность желтухи, положительно влияют на биохимические индикаторы цитолиза и холестаза. Проведенное клиническое исследование показало эффективность использования эссенциальных фосфолипидов как гепатопротектора при заболеваниях печени алкогольной этиологии.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, EPL, алкогольная болезнь печени, алкоголь-ассоциированный цирроз печени.

M. A. BUTOV, MD, Prof., A. S. VASILEVSKAYA, PhD in medicine

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

POSSIBILITIES OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE OF TERMINAL STAGE

Essential phospholipids (Essentiale Forte N, Aventis, France-Germany) in alcohol-associated hepatic cirrhosis improve the subjective state of patients, reduce manifestations of asthenic and dyspeptic syndromes, intensity of jaundice, have a positive effect on biochemical indicators of cytolysis and cholestasis. The conducted clinical study showed effectiveness of use of essential phospholipids as hepatoprotective agents for hepatic diseases of alcoholic etiology.

Keywords: Essential phospholipids, EPL, alcoholic liver disease, alcohol-associated hepatic cirrhosis.

Заболевания печени являются важной клинико-эпидемиологической и социально-экономической проблемой, занимая значительное место среди болезней органов пищеварения. В последние десятилетия практическое здравоохранение многих стран отмечает рост заболеваемости хроническими гепатитами и циррозами печени (ЦП), преимущественно среди лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Причины, приводящие к повреждению печени, вариативны и зависят непосредственно от эпидемиологической ситуации по HBV и HCV инфекции, ожирения, уровня злоупотребления алкоголем и поступления потенциальных гепатотоксинов в организм.

Современную медицинскую проблему представляет возрастающая алкоголизация населения большинства стран [3, 4]. Согласно данным авторов, хроническая интоксикация алкоголем является самой частой причиной развития заболеваний печени, и число таких больных превышает количество пациентов с вирусными поражениями [5, 6]. По последним данным Всемирной организации здравоохранения, потребление чистого этанола в России в период с 2008 по 2010 г. составляло 15,1 л на душу населения в год [7]. Высокий уровень среднелечебного потребления алкоголя сочетается с традициями, положительной алкогольной установкой, «северным» типом употребления (крепкие напитки, большие дозы), низким качеством алкоголя. Алкогольное поражение печени у большинства пациентов наблюдается даже при отсутствии алкогольной зависимости и может проявляться любой стадией болезни печени

вплоть до ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы. Данное состояние, согласно терминологии ВОЗ, определяется как «пристрастие к алкоголю» или «вредоносное потребление алкоголя» [8].

Среди лиц, злоупотребляющих алкогольными напитками, частота выявления алкогольного гепатита не превышает 20–35%, у 10–15% развивается алкогольный ЦП [9]. К факторам риска развития алкогольного поражения печени относят ежедневное употребление этанола в дозах, превышающих 20 г для женщин и 40–60 г для мужчин, на протяжении 10 лет и более [10].

Патологические процессы в печени приводят к выраженным нарушениям метаболизма, детоксикационной функции и снижению иммунного ответа. Для профилактики и лечения подобных нарушений используется группа препаратов-гепатопротекторов. Гепатопротекторы – разнородная условно выделенная группа лекарственных препаратов, обладающих защитной функцией от повреждающего экзо- и эндогенного воздействия, а также ускоряющих регенеративные процессы в печени. В состав данной группы входят химические соединения, имеющие разнонаправленные механизмы влияния на метаболизм организма. К гепатопротекторам с наиболее хорошо изученным и патогенетически обоснованным механизмом действия относят эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [11, 12].

Известно, что внешние токсические факторы, такие как этанол, медикаменты и многие другие, повреждают цитоплазматические и митохондриальные мембраны клеток печени, приводя к их гибели. Мембраны гепато-

цитов состоят на 80% из фосфолипидов. ЭФЛ встраиваются в фосфолипидный бислой мембран поврежденных гепатоцитов и восстанавливают их барьерную функцию [11, 12]. Также ЭФЛ способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что в итоге увеличивает пластичность мембран и улучшает их функционирование [16]. Основываясь на экспериментальных исследованиях, можно выделить следующие эффекты ЭФЛ [13]:

1. Мембранопротективный – восстановление целостности и структуры мембраны гепатоцита.
2. Антифибротический – замедление формирования соединительной ткани в печени за счет подавления активности коллагеназы и трансформации звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие.
3. Противовоспалительный – снижение синтеза провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β). ЭФЛ нормализуют функционирование липидзависимых ферментных транспортных систем гепатоцитов, обеспечивают нормальные процессы окислительного фосфорилирования, регулируют метаболизм липидов и белков.
4. Антиоксидантный – предотвращают окисление жира в печени – уменьшение окислительного стресса.
5. Улучшают реологические свойства желчи – восстанавливают ее коллоидное состояние.

Вышеперечисленные механизмы обуславливают комплексное гепатопротективное действие. Проведено около 200 клинических исследований эффективности и безопасности ЭФЛ, включая 18 двойных слепых, в которых приняли участие в общей сложности 11 206 пациентов.

Внешние токсические факторы, такие как этанол, медикаменты и многие другие, повреждают цитоплазматические и митохондриальные мембраны клеток печени, приводя к их гибели. Мембраны гепатоцитов состоят на 80% из фосфолипидов. ЭФЛ встраиваются в фосфолипидный бислой мембран поврежденных гепатоцитов и восстанавливают их барьерную функцию

Убедительно доказано гепатозащитное действие ЭФЛ на результатах 100 экспериментальных работ у 7 видов животных на различных моделях поражения, таких как хроническая алкогольная интоксикация, лекарственные и химические поражения [14]. Наиболее значимое исследование эффективности ЭФЛ изучалось на экспериментальной модели – обезьянах-бабуинах. В результате 20-летнего исследования доказано положительное влияние ЭФЛ, приводящих как к замедлению, так и к полному прекращению прогрессирования алкогольных поражений печени на ранней стадии и даже регрессу тяжелых поражений.

Эссенциале® форте Н

Содержит фосфолипиды EPL в высокой концентрации (76%) и оказывает тройной эффект:

- антифибротический
- антиоксидантный
- мембраностабилизирующий^{1,2,3}

Более 240 исследований на фосфолипидах EPL³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭСSENЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н

Регистрационный номер и дата. П N011496/01 от 10.08.10. Торговое название. Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма. Капсулы. Состав. В 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% 3-сп-фосфатидилхолина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) – 300 мг. Фармакотерапевтическая группа. Гепатопротекторное средство. Код АТХ. A05C. Показания к применению. Хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, алкогольный гепатит, токсические поражения печени, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания. Индивидуальная непереносимость препарата. Детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы. По 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия. Желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Эссенциале® форте Н назначается в составе комплексной терапии.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н (P 011496/01 – 22.09.11). 2. Kuntz E., Kuntz H. D. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. Springer Science & Business Media, 2006. 3. Gundermann K.-J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacological Reports. 2011. Vol. 63. P. 643–659.

Если симптомы сохраняются после нескольких дней терапии, проконсультируйтесь со специалистом.

АО «Санофи Россия». 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru, www.essentiale.ru, RU.PCH.15.10.62

SANOFI

Реглама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Нами определена клиническая эффективность ЭФЛ (Эссенциале форте Н, Aventis, Франция – Германия) при лечении больных с алкогольной болезнью печени конечной стадии (алкоголь-ассоциированным ЦП). Препарат Эссенциале форте Н имеет наибольшее содержание фосфатидилхолина в максимально рекомендованной суточной дозе при отсутствии дополнительных активных ингредиентов, способных оказывать побочное действие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании было включено 40 больных ЦП, средний возраст – 49,1±8,4 года (28 мужчин и 12 женщин).

Критерии включения: пациенты обоего пола от 18 до 65 лет, употребляющие опасные дозы этанола (для мужчин >40 г/сут и >20 г/сут для женщин), давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании было включено 40 больных ЦП, средний возраст – 49,1±8,4 года (28 мужчин и 12 женщин). Критерии включения: пациенты обоего пола от 18 до 65 лет, употребляющие опасные дозы этанола (для мужчин >40 г/сут и >20 г/сут для женщин), давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 65 лет; наличие ЦП другой этиологии; тяжелая сопутствующая патология; отказ от участия в исследовании.

Диагноз устанавливался на основании комплексных общепринятых клиничко-лабораторных и инструментальных данных. Оценивались клинические, биохимические параметры крови: активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ-глутамил-транспептидазы (γ-ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень общего билирубина и его фракций, протромбиновый индекс (ПТИ), а также гастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости. Для подтверждения алкоголь-ассоциированного ЦП учитывались следующие данные: ежедневное употребление в опасных дозах для мужчин и для женщин, длительность алкоголизации, возраст начала злоупотребления. Учитывались типичные внешние признаки: гинекомастия, увеличение околоушных желез, венозное полнокровие конъюнктивы глаз, гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров, контрактура Дюпюитрена. Алкогольный генез подтверждался положительными ответами на опросники «Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener» (CAGE), «Анкету постинтоксикационных алкогольных состояний» (ПАС), «Alcohol Use Disorders Identification Test» (AUDIT) [15].

Все больные получали препарат по 600 мг (2 капсулы) 3 р/сут. Общая продолжительность лечения составила 21 день. Эффективность терапии оценивали с учетом субъек-

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у больных с алкогольной болезнью печени на фоне лечения ЭФЛ

Показатель	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
Диспепсический синдром	40 (100)	6 (15)
Астенический синдром	40 (100)	7 (17,5)
Желтушность кожи и склер	19 (47,5)	7 (17,5)

тивного самочувствия пациентов и динамики биохимических показателей крови. Клинические симптомы и лабораторные данные определяли на 1-й и 21-й дни лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При первичном обследовании диспепсический и астенический синдромы отмечались у 100% пациентов, желтуха – у 19 (47,5%) больных. Согласно данным *таблицы 1*, на фоне консервативной терапии отмечалась четкая положительная динамика всех синдромов. На 21 сут лечения астенический синдром и желтуха оставались лишь у 17,5% больных. Отмечена значительная регрессия жалоб диспепсического характера, которые оставались только у 15% пациентов, получавших терапию ЭФЛ.

При лабораторном обследовании больных ЦП до лечения выявлено повышение уровня биохимических показателей и снижение ПТИ (*табл. 2*). На фоне терапии ЭФЛ к 21-му дню лабораторные показатели синдромов цитолиза и холестаза снизились достоверно, кроме статистически незначимого повышения ПТИ на 10,7% ($p = 0,56$). У обследуемых пациентов на фоне терапии активность АсАТ снизилась до $42,9 \pm 5,1$ Е/л (на 46,5%) ($p = 0,001$), АлАТ – до $39,2 \pm 5,9$ Е/л (36,2%) ($p = 0,004$), γ-ГТП – до $100 \pm 18,45$ Е/л (на 54,7%) ($p = 0,04$), уровень билирубина – до $22,2$ (13,3; 53,0) мкмоль/л (на 66,7%) ($p = 0,01$), активность ЩФ к концу курса лечения не превышала нормальных показателей, статистически значимое снижение составило 52,1% ($p = 0,01$).

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у больных с алкогольной болезнью на фоне лечения ЭФЛ

Показатели (норма)	1-й день	21-й день	p
АсАТ (до 40 Е/л)	$80,3 \pm 9,1$	$42,9 \pm 5,1$	0,001
АлАТ (до 30 Е/л)	$61,5 \pm 7,4$	$39,2 \pm 5,9$	0,004
Билирубин (8,5–20,5 мкмоль/л)	66,7 (40; 100)	22,2 (13,3; 53,0)	0,01
ЩФ (до 258 Е/л)	278 (194; 350)	133,0 (100; 207)	0,01
ПТИ (80–100%)	65 ± 10	72 ± 11	0,56
γ-ГТП (5–50 Е/л)	$220,8 \pm 35,6$	$100 \pm 18,45$	0,04

Анализируя проведенное исследование клинической эффективности ЭФЛ (данный препарат в стационаре назначался больным с длительным алкогольным анамнезом, употреблявшим разные по качеству и количеству спиртные напитки), мы сочли целесообразным обратиться к эксперименту на животных. В эксперименте мы проводили одинаковую алкогольную нагрузку всем животным и оценивали эффект ЭФЛ.

Проведенная клиническая оценка эффективности 21-дневного применения ЭФЛ у больных с алкогольной болезнью печени выявила улучшение субъективного состояния, уменьшение проявлений выраженности желтухи, диспепсического и астенического синдромов, положительную динамику биохимических индикаторов цитолиза и холестаза

Эксперимент проводился на 18 аутбредных белых крысах-самцах линии Wistar, которые составили 3 исследуемые группы по 6 животных (группа контроля, крысы, получавшие этанол, и животные, получавшие этанол и ЭФЛ). У животных, которым вводили одновременно эта-

нол и ЭФЛ, отмечено достоверное снижение активности АсАТ в 1,5 раза и АлАТ в 1,2 раза по сравнению группой, получавшей только алкоголь. Морфологическая картина печени крыс, получавших только алкоголь, характеризовалась признаками воспаления, жировой и баллонной дистрофии, очагами некроза. У крыс, получавших этанол и ЭФЛ, поражения печени были намного менее выражены, отсутствовали очаги некроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная клиническая оценка эффективности 21-дневного применения ЭФЛ (Эссенциале форте Н, Aventis, Франция – Германия) у больных с алкогольной болезнью печени выявила улучшение субъективного состояния, уменьшение проявлений выраженности желтухи, диспепсического и астенического синдромов, положительную динамику биохимических индикаторов цитолиза и холестаза. В эксперименте на животных эффект ЭФЛ был также положительным.

Таким образом, препарат ЭФЛ можно использовать как гепатопротектор при этаноловой интоксикации и как эффективный лекарственный препарат при лечении больных с уже развившимся алкоголь-ассоциированным ЦП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 22(3): 38-48. / Galimova S.F. Drug-induced hepatic lesions (Part 1). *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2012, 22(3): 38-48.
2. Ливзан М.А., Лялюкова В.А. Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2014, 13: 49-53. / Livzan M.A., Lyulyakova V.A. Alcoholic liver disease: modern aspects of diagnostics and therapy. *Meditsinsky Sovet*, 2014, 13: 49-53.
3. Немцов А.В., Андриенко Ю.В. Самоотчеты населения России о потреблении алкоголя. *Наркология*, 2007, 5: 58-61. / Nemtsov A.V., Andrienko Y.V. Self-reports of Russia about alcohol consumption. *Narkologia*, 2007, 5: 58-61.
4. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, 2012, 5: 399-420.
5. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюсин С.В. Этиологический профиль циррозов печени с благоприятным и неблагоприятным исходами по данным 15-летнего наблюдения (1996–2010 гг.) в многопрофильном госпитале. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2011, 21(1): 152. / Bobrov A.N., Belyakin S.A., Plyusnin S.V. Etiological profile of hepatic cirrhosis with favourable and unfavourable outcomes by data of the 15-year long observation (1996 – 2010) in the multi-profile hospital. *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2011, 21(1): 152.
6. Jampana S.C., Khan R. Pathogenesis of alcoholic hepatitis: Role of inflammatory signaling and oxidative stress. *World J Hepatology*, 2011, 3 (5): 114-117.
7. Global Health Observatory Data Repository URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-RUS>.
8. Рум Р. Влияние потребления алкоголя на заболеваемость. *Наркология*, 2006, 4: 13-16. / Rum R. Effect of alcohol consumption on incidence rate. *Narkologia*, 2006, 4: 13-16.
9. Boyer J.L. Liver cirrhosis and its development. *Falk symposium*, 2011, 115: 244-257.
10. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. *Архив внутренней медицины*, 2012, 6(8): 50-55. / Eremina E.Y. Alcoholic liver disease. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2012, 6(8): 50-55.
11. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. *Медицинский совет*, 2016, 4: 116-122. / Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: possibilities of essential phospholipids. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 4: 116-122.
12. Sas E., Grinevich V., Kravchuk O. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatology*, 2011, 54: 207.
13. Lieber C.S. Phosphatidylethanolamine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*, 1994, 106: 152-159.
14. Gundermann K.J. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Reports Pr.*, 2011, 63(3): 643–659.
15. Востриков В.В. Методы диагностики алкогольной зависимости. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2008, 6(4): 26-52. / Vostrikov V.V. Methods of alcoholic dependence diagnostics. *Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarnoy Terapii*, 2008, 6 (4): 26-52.
16. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105-117.