

МОНОТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ УДХК ИЛИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫМИ ФОСФОЛИПИДАМИ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ

И. Маев¹, член-корреспондент РАМН, профессор, **М. Еремин**^{1, 2},
А. Каракозов^{1, 2}, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Потехин³, доктор медицинских наук, профессор,
М. Сайдуллаева⁴, доктор медицинских наук, профессор,
В. Семисерин², **Е. Краснякова**²,
Ф. Орлов³, доктор медицинских наук, **Н. Стукова**⁶,
М. Ахтаева⁴, **Ю. Кучерявый**¹, кандидат медицинских наук
¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва; ²Консультативно-
диагностическая поликлиника филиала №5 3-го Центрального
военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского МО;
³Центральный военный клинический госпиталь
им. акад. Н.Н. Бурденко; ⁴Чеченский государственный
университет, Грозный; ⁵Консультативно-диагностическое
отделение ОАО «Лечебный центр»; ⁶Центральная клиническая
больница №2 им. Н.А. Семашко
E-mail: proped@mail.ru

В проспективном открытом сравнительном рандомизированном исследовании с контролем участвовали 128 больных алкогольным гепатитом с фиброзом печени. При монотерапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты установлено достоверно более выраженное снижение значений маркеров холестаза и цитолиза, чем при применении эссенциальных фосфолипидов и в контроле, а также среднего суммарного показателя эхоплотности печеночной паренхимы по данным ультразвуковой эластографии печени.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, фиброз печени, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды.

Токсические заболевания печени остаются значимой проблемой гепатологии, причем главное место среди них на протяжении многих десятилетий занимает патология алкогольной этиологии [1, 2, 27]. От болезней, связанных с алкоголем, ежегодно умирают примерно 3,7% жителей планеты, а от алкогольной зависимости — до 140 млн человек. Не менее чем у 50% страдающих алкогольной зависимостью имеется патология печени; закономерное повреждение печени этанолом и его метаболитами со временем приводит к развитию стеатоза, алкогольного гепатита (АГ), фиброза и цирроза печени (ФП и ЦП), которые уже много лет рассматривают в рамках особой этиологической формы — алкогольной болезни печени (АБП) [1, 2, 13, 17].

В России потребление этанола на душу населения достигло катастрофического уровня: в пределах 15 л абсолютного алкоголя в год. С учетом неуклонного роста потребления алкоголя (в 1,4 раза за 1989–2008 гг.) к началу XXI века Россия вышла на лидирующие позиции в мире по его потреблению при крайне неблагоприятной структуре потребляемых напитков [3].

Простые расчеты показывают, что на каждого россиянина в сутки приходится 40,1 мл чистого этанола, что уже превышает минимальную гепатотоксичную дозу (как известно, риск поражения печени достоверно повышается при

употреблении >40–80 г/сут чистого этанола в течение не менее 5 лет) [1, 2, 27]. Если в расчетах учесть детей и других лиц, не употребляющих алкоголь, суточные дозы для пьющих взрослых существенно возрастут и в 1,9 раза превысят уровень, признанный Всемирной организацией здравоохранения особо опасным для здоровья людей (8 л в расчете на душу населения) [3]. Существуют данные, что в России насчитывается более 10 млн больных алкоголизмом; у 15% из них в течение 10–15 лет обычно развивается ЦП [4].

АГ — один из основных вариантов АБП, характеризующийся высоким риском развития ФП и ЦП [17]. Раннее выявление и уточнение степени ФП позволяют своевременно назначить терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования, и не допустить развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [9, 18]. Наибольший интерес представляет метод непрямой ультразвуковой эластографии печени (УЭП) с использованием аппарата FibroScan (Echosens, Франция). При данном исследовании определяется средний уровень эхоплотности печеночной паренхимы (кПа), а суммарный объем подвергающейся исследованию ткани (в среднем 6 см³) многократно выше, чем при пункционной биопсии печени [8, 10]. Поскольку эластичность печени напрямую связана со степенью ФП (чем менее эластична печень, тем более выражен фиброз), применяя УЭП, можно оценить не только выраженность ФП, но также его динамику, что уже показано в ряде наших работ при различных заболеваниях печени [5–7, 12].

Замедление прогрессирования хронического заболевания печени теоретически может быть достигнуто с помощью средств, обладающих так называемым антифибротическим эффектом; одним из таких препаратов является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Считается, что антифибротический эффект может быть обусловлен противовоспалительной активностью УДХК, что определяется уменьшением цитотоксичности гидрофобных желчных кислот, стимуляцией гепатобилиарной секреции, снижением продукции провоспалительных цитокинов, в том числе за счет связывания с рецепторами к глюкокортикоидам [19, 22, 25]. Интерес применения препаратов УДХК у больных с АБП определяется и антиапоптотическим действием УДХК благодаря способности предохранять митохондрии от повреждения, снижать окислительный стресс и подавлять токсиндуцированный апоптоз [14, 15, 25, 29].

Эффективность УДХК доказана у больных первичным билиарным ЦП при метаанализе рандомизированных контролируемых исследований [28]. Установлена способность УДХК увеличивать продолжительность жизни больных ЦП, в том числе за счет достоверного снижения риска гепатоцеллюлярной карциномы [31]. В то же время данные о возможности использования УДХК при алкогольных поражениях печени, в том числе с целью замедления прогрессирования заболевания, немногочисленны [6, 16, 21, 26, 30, 11].

С учетом изложенного можно предположить, что длительная терапия УДХК у пациентов с хроническим АГ с признаками ФП окажется эффективной в плане биохимического ответа и стабилизации фиброгенеза в печени. Это и послужило основой для проведения нашего исследования.

Для сравнения выбрали препарат эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), поскольку именно эти лекарственные средства (ЛС) сегодня наиболее популярны в России. Отметим, что в большинстве западных стран ЭФЛ не зарегистрированы как ЛС, поскольку не получено доказательств их эффективности у человека. Так, при наличии публикаций обзорного

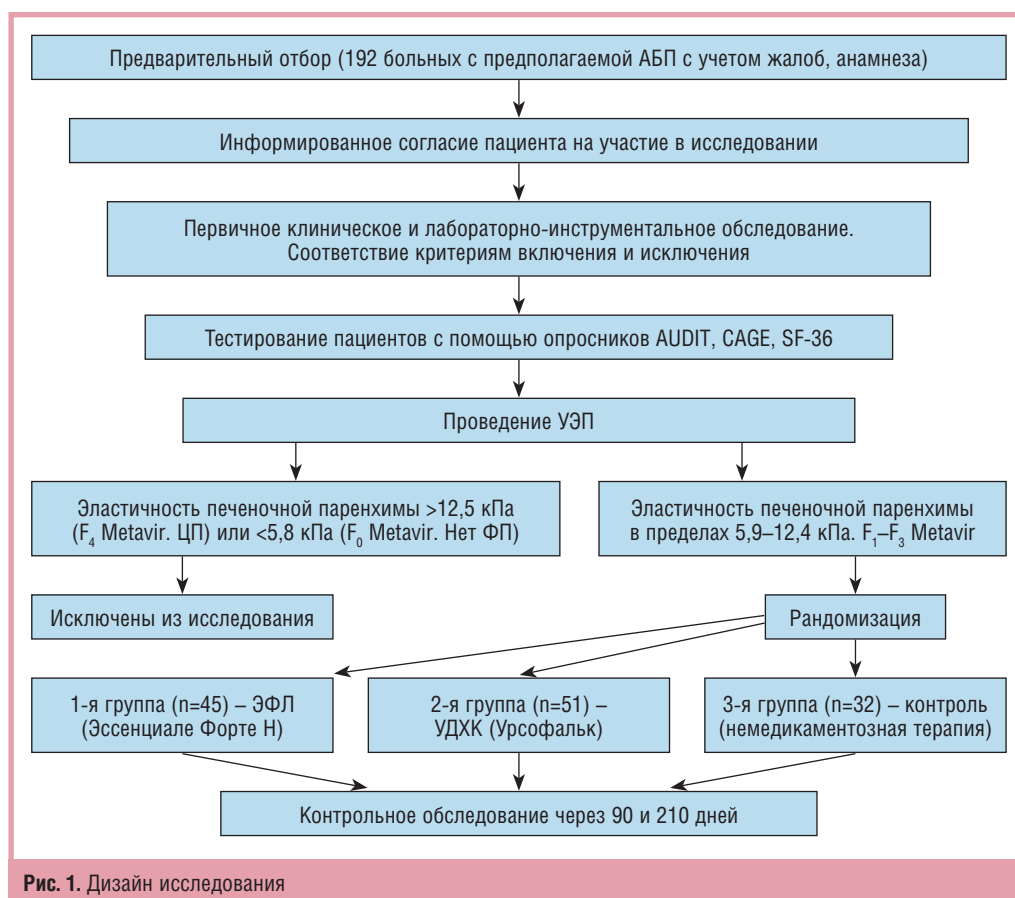


Рис. 1. Дизайн исследования

плана или отдельных наблюдений больных, принимавших ЭФЛ, лишь в единственном небольшом плацебоконтролируемом исследовании показано преимущество ЭФЛ перед плацебо (снижение на 15% уровня трансаминаз на фоне противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах В и С) [24]. В проведенном в США крупном мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании продемонстрирована неэффективность ЭФЛ как в плане антифибротических свойств, так и в способности управлять цитолизом [20]; другие плацебоконтролируемые исследования, посвященные изучению этой проблемы, не проводились.

Таким образом, целью нашего исследования стала оценка эффективности режимов монотерапии УДХК или ЭФЛ у больных хроническим АГ с ФП (но не ЦП) в течение 7 мес по клиническим, биохимическим данным, оценке выраженности фиброза в динамике.

С мая 2009 г. по ноябрь 2012 г. проведено проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование с контролем. Набор, комплексное обследование и лечение пациентов с АБП осуществляли по схеме, представленной на рис. 1. Последний пациент был рандомизирован в апреле 2012 г.

Отбор пациентов на этапе первичного клинического скрининга осуществлялся в 4 московских центрах, лабораторно-инструментальное обследование проводилось только в консультативно-диагностической поликлинике филиала №5 3-го ЦВКГ им. А.А. Вишневого МО (для унифицирования лабораторных и прочих данных). УЭП и компьютерную томографию (КТ) всем больным проводили в ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» по тем же при-

чинам, несмотря на известные данные о том, что вариабельность получаемых результатов при УЭП, выполняемая разными специалистами, минимальна (т.е. имеется высокая межисследовательская согласованность) [23]. КТ осуществлялось однократно при скрининге (без контроля) с целью подтверждения результатов УЗИ, исключения гепатоцеллюлярной карциномы и прочей опухолевой патологии панкреатобилиарной зоны.

Поскольку, согласно дизайну исследования (см. рис. 1), ориентация на наличие или отсутствие ФП осуществлялась по данным УЭП, которая была выполнена у всех рандомизированных больных, редукция признаков фиброза по данным УЭП в динамике нами рассматривалась как антифибротический эффект лечения.

Попеременно применяя критерии включения и исключения, представленные ниже, из 192 пациентов, добровольно подписавших информированное согласие на участие в исследовании, в окончательный анализ включили 128 больных.

Критериями включения были:

- возраст 25–70 лет;
- индекс массы тела <30 кг/м²;
- алкогольный анамнез – указания на регулярное употребление алкоголя в гепатотоксических дозах (более 40–80 г чистого этанола в день в течение не менее 5 лет)
- клинические признаки поражения печени (иктеричность, гепатомегалия и т.п.)

Пациента включали в исследование при наличии всех критериев включения.

Критерии исключения:

- положительные тесты на HBsAg и/или анти-HCV;
- ЦП любой этиологии, в том числе высокие значения плотности печени при скрининговой УЭП (>12,4 кПа);
- отсутствие данных, подтверждающих ФП по данным скрининговой УЭП (эхоплотность печени <5,8 кПа)
- холедохолитиаз;
- декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек;
- тяжелые неврологические и психические заболевания;
- наркомания, токсикомания;
- ургентная патология органов брюшной полости;
- беременность и лактация; злокачественный опухолевый процесс любой локализации (с ожидаемой продолжительностью жизни <3 лет).

Пациента не включали в исследование или исключали из него при наличии любого критерия исключения.

При сборе анамнеза особое внимание уделяли регулярному употреблению алкоголя в гепатотоксических дозах >40–80 г, приему прямых и непрямых гепатотоксичных ЛС. Оценивали наличие сопутствующих заболеваний, наследственность, нарушения питания и пр. При осмотре обращали внимание на стигмы АБП, печеночно-клеточной недостаточности, синдрома холестаза и пр. Всем больным были проведены общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, осуществлен серологический скрининг вирусных гепатитов (анти-НСV; HBsAg). Инструментальное обследование включало УЗИ и КТ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию.

Итак, 22 больных были исключены в связи с наличием вирусных гепатитов, 14 – на основании прочих критериев исключения. Оставшимся 156 больным проведено тестирование с помощью опросников AUDIT, CAGE (выявление скрытой алкогольной зависимости) и SF-36 (оценка качества жизни), а также УЭП, выявившая у 28 пациентов значения F₀ или F₄; они также были исключены из дальнейшего исследования. Таким образом, рандомизация проведена 128 больным, разделенным на группы: основную (УДХК), группу сравнения (ЭФЛ) и контрольную (отсутствие какой-либо фармакотерапии).

Рандомизация осуществлялась методом конвертов с таким распределением: по 75 на 2 первые группы (основная и группа сравнения) и 50 – на контрольную группу (итого 200). Поскольку из исходно отобранных 192 больных рандомизации подлежали лишь 128, случайное распределение привело к формированию неодинаковых по числу пациентов групп.

1-ю группу составили 45 пациентов: 6 (13,3%) женщин и 39 (86,7%) мужчин; средний возраст обследованных – 41,8±1,55 года. Терапия в данной группе включала полный отказ от приема алкоголя, диету №5 по Певзнеру, ЭФЛ (Эссенциале форте, Санofi Авентис) по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

2-ю группу составил 51 пациент: 7 (13,7%) женщин и 44 (86,3%) мужчины; средний возраст обследованных – 44,2±1,45 года. Терапия также включала полный отказ от приема алкоголя, диету и препарат УДХК (Урсофальк, Доктор Фальк Фарма) в суточной дозе примерно 15 мг/кг, разделенной на 3 приема.

3-ю группу составили 32 пациента: 5 (15,6%) женщин и 27 (84,4%) мужчин; средний возраст – 43,6±1,65 года. В данной группе (контрольной) медикаментозная терапия не применялась. Терапия включала полный отказ от приема алкоголя и диету №5 по Певзнеру.

Продолжительность терапии (или наблюдения) составляла 7 мес.

Промежуточное контрольное обследование, проведенное через 3 мес (±7 дней) включало физикальное обследование, тестирование на выявление скрытой алкогольной зависимости (AUDIT, CAGE) и по опроснику SF-36 (качество жизни), клинические и биохимические тесты, УЗИ. Заключительное обследование после завершения лечения (7 мес ± 7 дней) выполняли в том же объеме, что и после 3 мес лечения, использовались также контрольные УЭП и биопсия печени.

Большинство пациентов, включенных в исследование, были в возрасте от 31 года до 60 лет; средний возраст – 43,2±3,7 года. Средняя разовая доза этанола у обследованных составила 193,8±9,4 мл. Длительность алкогольного анамнеза варьировала от 5 до 16 лет, но у большинства (85,42%) не превышала 10 лет. Наиболее частые случаи злоупотребления алкоголем отмечались в сроки от 3–4 дней (11,7%) до 9–10 (27,3%).

Средний показатель длительности приема этанола составил 6,63±0,82 дня в 1 мес. Максимальная суточная доза потребляемого алкоголя у обследованных составила 300 мл 96% этанола в сутки (примерно 750 мл 40% алкогольного напитка).

Согласно исходным результатам биохимических показателей обследованных групп, пациенты характеризовались умеренной степенью активности цитолитического синдрома, внутриспеченочного холестаза при сохраненной белково-синтетической функции печени. Средние значения общего и прямого билирубина, трансаминаз, аланин- (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) во всех группах были статистически сопоставимы (p>0,05). Перечисленные биохимические показатели и их динамика на фоне проводимой терапии представлены на рис. 2–4.

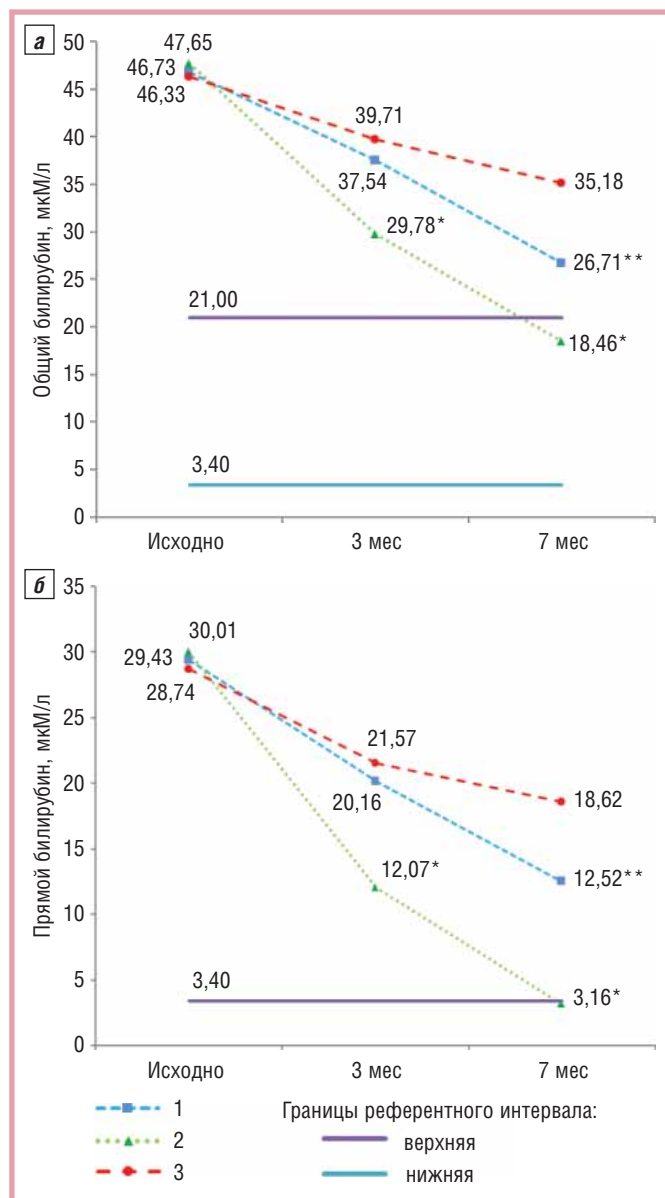


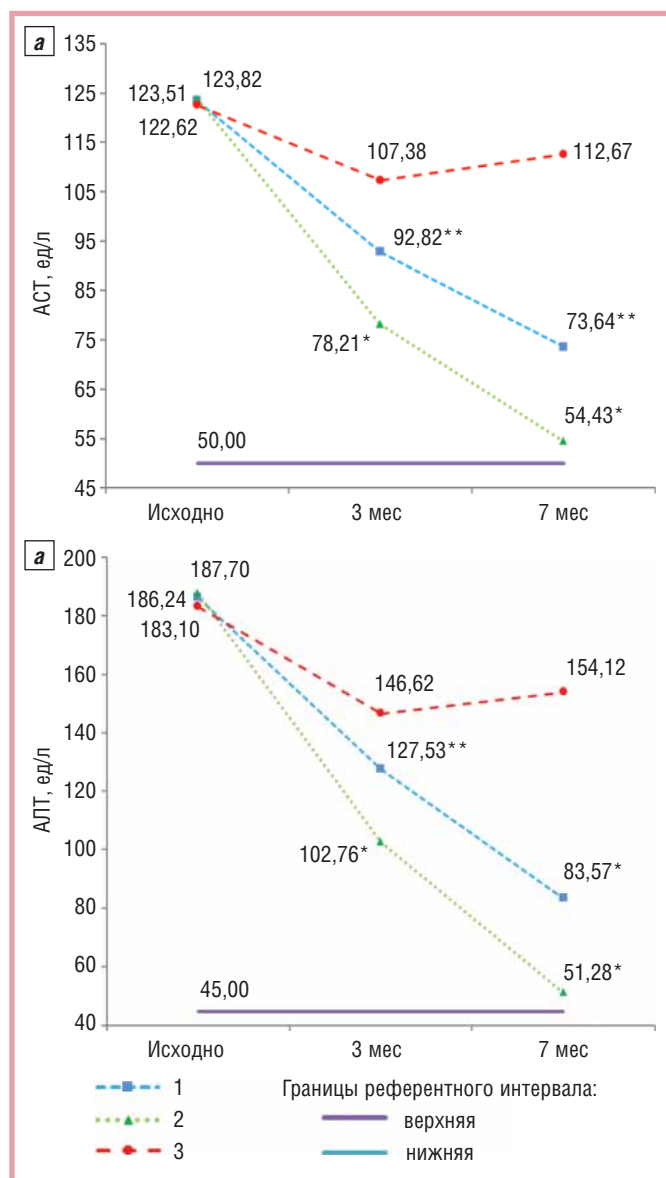
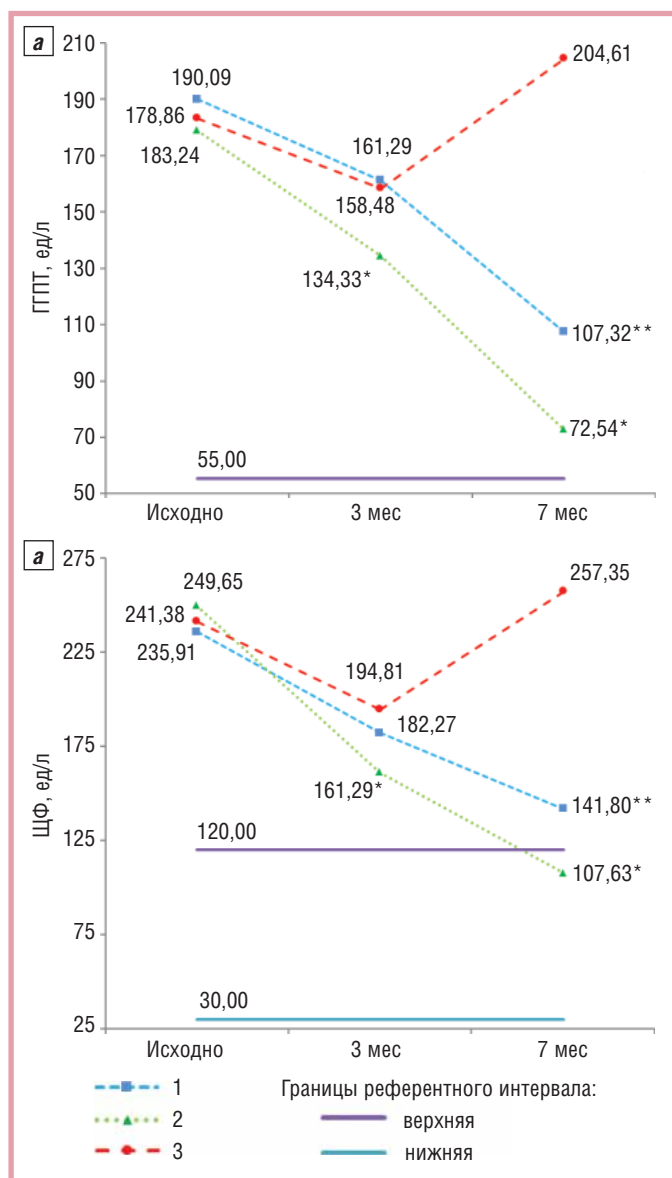
Рис. 2. Динамика средних значений общего (а) и прямого (б) билирубина на фоне терапии в течение 7 мес лечения. Группы: 1-я – ЭФЛ; 2-я – УДХК; 3-я – контроль. Здесь и на рис. 3–5: *p<0,01 при сравнении показателей в 1 и 3-й группах; **p<0,01 при сравнении показателей в 2 и 3-й группах

Через 3 мес лечения во всех группах отмечено снижение средних значений общего билирубина, однако монотерапия УДХК (см. рис. 2, а) сопровождалась достоверно более выраженным эффектом, чем в группе ЭФЛ и контрольной ($p < 0,05$). Учитывая, что однонаправленная тенденция к снижению активности общего билирубина в группах ЭФЛ и контрольной не имела достоверных различий между этими группами, можно полагать отсутствие какого-либо влияния ЭФЛ на уровень билирубина в течение 3 мес непрерывного лечения в регламентированных инструкцией максимальных дозах препарата. Умеренное снижение содержания билирубина в группах ЭФЛ и контрольной при отсутствии достоверных отличий между ними свидетельствуют о значимом влиянии абстиненции на снижение уровня билирубина в обеих группах.

Через 7 мес лечения монотерапия УДХК повлекла за собой нормализацию средних значений общего билирубина, достоверно отличавшихся от показателей в группах ЭФЛ и контрольной ($p < 0,05$). К моменту завершения исследования (в отличие от данных на 3-м месяце лечения) установлены достоверные разли-

чия между группами ЭФЛ и контрольной, что могло бы указывать на эффект ЭФЛ, хотя и достоверно менее выраженный, чем УДХК. Ответ на этот вопрос крылся в комплаентности группы контроля, на чем мы остановимся ниже. Аналогичной была картина при анализе средних значений прямого билирубина, что свидетельствовало о значимом и стойком влиянии УДХК (но не ЭФЛ) на уровень как общего, так и прямого билирубина.

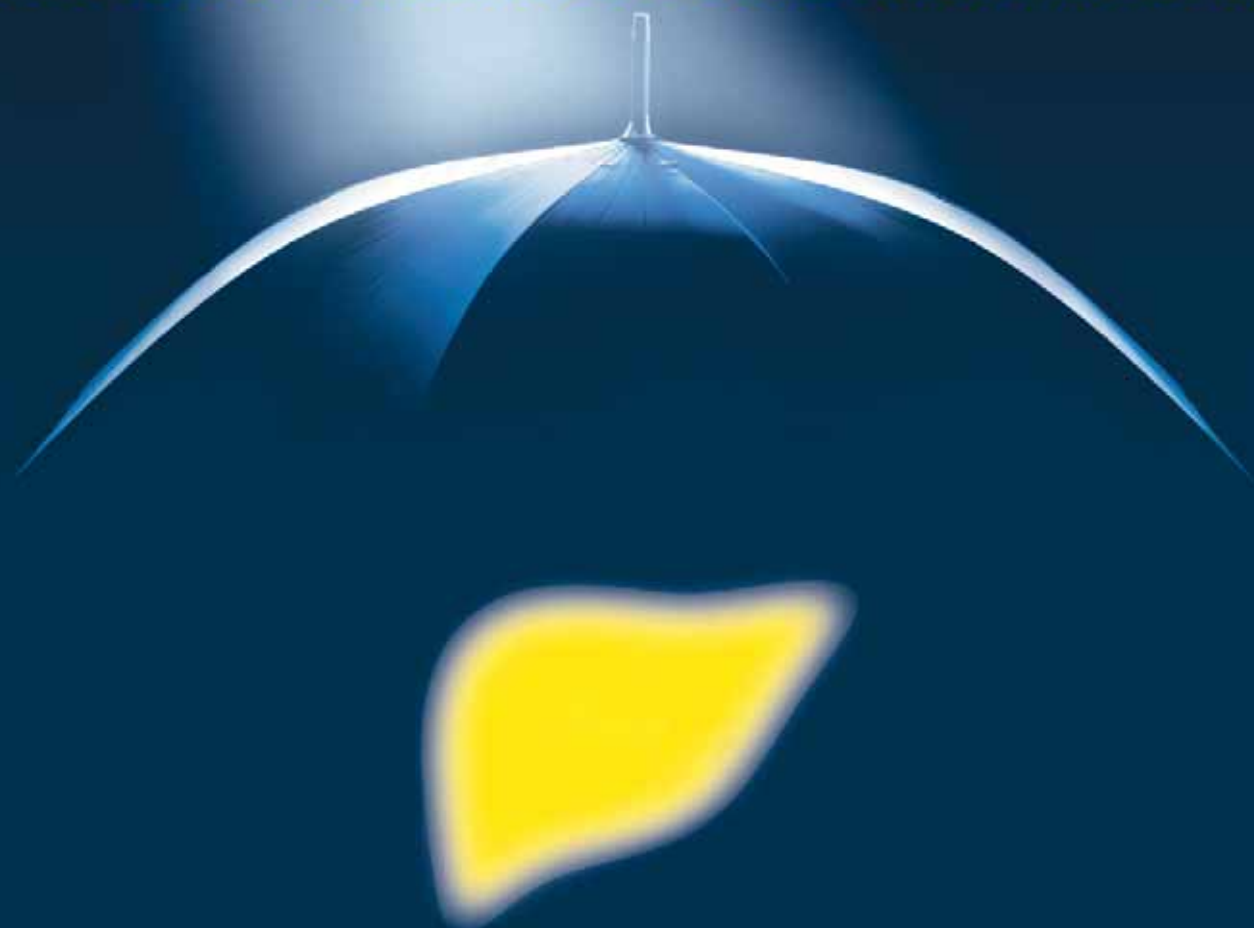
Динамика других маркеров холестаза – ГГТП и ЩФ – также продемонстрировала достоверное снижение по сравнению с исходными средними значениями показателей во всех группах, более яркую динамику в группе УДХК, оказавшуюся достоверной по сравнению с ЭФЛ и контролем как на 3-м, так и на 7-м месяце лечения (см. рис. 3). Отметим, что влияние ЭФЛ на снижение уровня ГГТП и ЩФ оказалось абсолютно неэффективным, поскольку через 3 мес лечения средние значения в этой группе достоверно не отличались от контрольных. Таким образом, снижение уровня маркеров холестаза при использовании ЭФЛ можно объяснить только эффектом абстиненции, а не действием данного препарата.



Урсодеоксихолевая кислота

Урсофальк

**Золотой стандарт в лечении
холестатических заболеваний печени**



- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство «Доктор Фальк Фарма»
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
e-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Через 7 мес лечения средние значения ГГТП во всех группах оставались выше допустимых в норме (см. рис. 3, а), уровень ЩФ только в группе УДХК вернулся в рамки референтного интервала (см. рис. 3, б). В группе УДХК отмечена дальнейшая достоверная динамика снижения уровня ГГТП и ЩФ, при этом средние значения показателей достоверно отличались и от контрольных, и от таковых в группе ЭФЛ. Эффект ЭФЛ можно признать неудовлетворительным, так как средние значения ГГТП превышали верхнюю границу референтного интервала в 2 раза; за все время терапии этот показатель понизился всего на 43,5%. Наиболее яркая динамика отмечена в группе контроля, где зафиксирован достоверный прирост маркеров холестаза с 3-го по 7-й месяц лечения (см. рис. 3).

Таким образом, как показывает терапевтический эффект, монотерапия УДХК способствовала более выраженной положительной динамике маркеров холестаза, нарастающей во времени. Достоверно менее значимая динамика ЭФЛ, совпадающая с показателями контрольной группы, свидетельствует об отсутствии влияния ЭФЛ на маркеры холестаза у больных АБП с наличием ФП по крайней мере в течение первых 3 мес лече-

ния. Отсюда можно заключить, что умеренная положительная динамика маркеров холестаза при использовании ЭФЛ главным образом обусловлена алкогольной абстиненцией.

Через 3 мес лечения средний уровень трансаминаз по сравнению с достоверно исходным понизился во всех группах ($p < 0,05$; см. рис. 4), но наиболее выраженным эффектом оказался при монотерапии УДХК (в этом случае средние значения АСТ были на 15,74 и 27,16% ниже, чем, соответственно, в группах ЭФЛ и контрольной, причем различия были достоверными: $p < 0,05$; см. рис. 4, а). Аналогичной была динамика АЛТ, продемонстрировавшая статистически достоверные преимущества в группе УДХК к 3-му месяцу лечения соответственно на 19,42 и 29,9% по сравнению с ЭФЛ и контролем (см. рис. 4, б).

Через 7 мес лечения только в группе УДХК средние значения АСТ и АЛТ приблизились к верхней границе нормы (см. рис. 4), продолжая достоверно отличаться от показателей в группах ЭФЛ и контрольной. Наиболее значимые изменения активности трансаминаз (отрицательная динамика) отмечены в контрольной группе.

Таким образом, при монотерапии УДХК отмечен наиболее высокий терапевтический эффект по редукции синдрома цитолиза, нарастающий с увеличением до 7 мес длительности применения препарата. Менее выраженное, но все же отличное от контроля снижение уровня трансаминаз при монотерапии ЭФЛ свидетельствует о недостаточной эффективности последней.

Показатели периферической крови и общего анализа мочи как в исходном периоде, так и в ходе лечения (через 90 и 210 дней), находились в диапазоне допустимых нормальных значений, в связи с чем статистическая обработка полученных результатов не проводилась.

Динамика показателей УЗИ органов брюшной полости через 3 и 7 мес от начала исследования в 3 группах представлена на рис. 5.

Уже через 3 мес лечения в группе монотерапии УДХК стала видна достоверная положительная динамика, превосходящая по клинической эффективности группы ЭФЛ и контрольную, особенно это касается уменьшения КВР правой доли печени. Таким образом, мы предположили, что только в группе УДХК эффективность восстановления печени по рассмотренным показателям УЗИ (косвенно отражающим воспалительную реакцию печени)

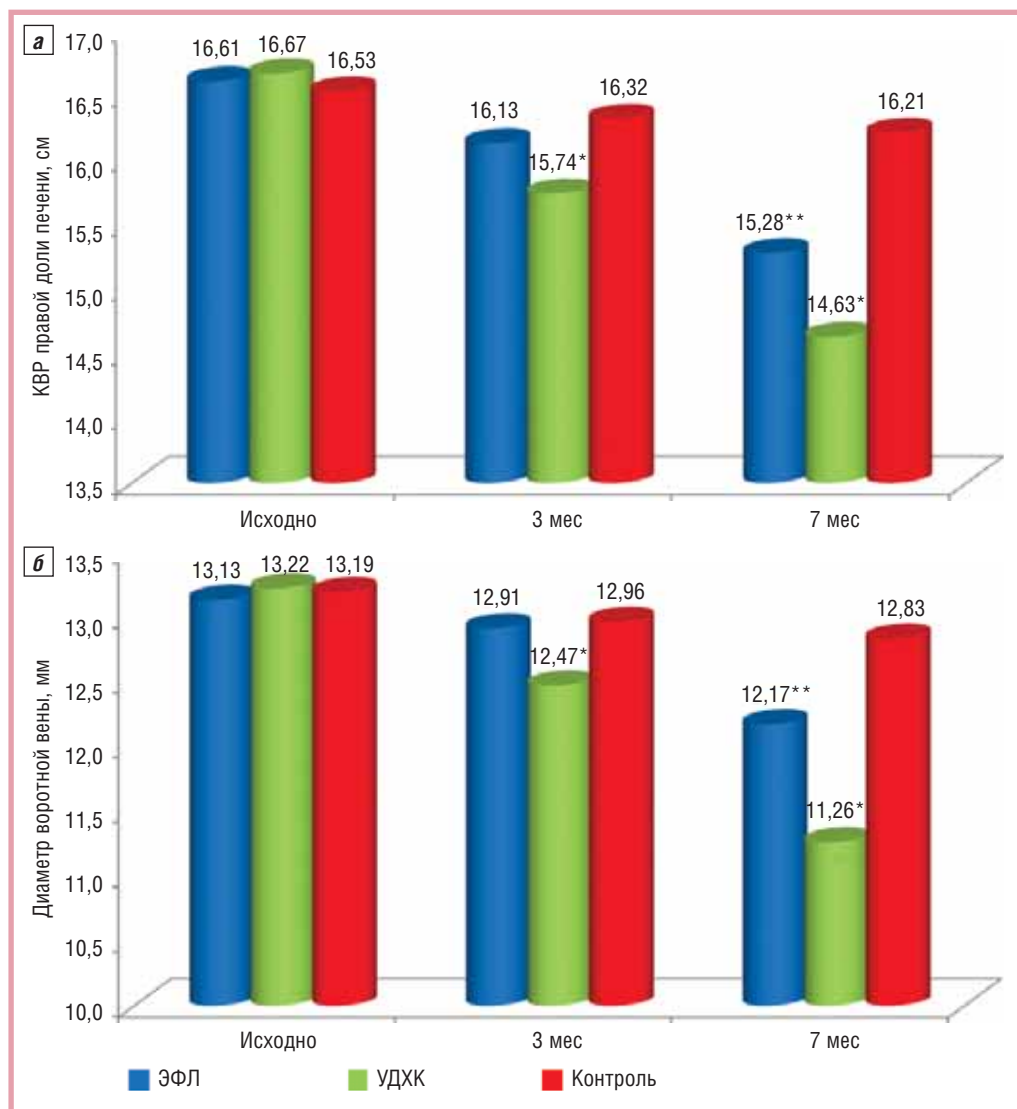


Рис. 5. Исходные показатели и динамика средних значений косого вертикального размера (КВР) правой доли печени (а) и диаметра воротной вены (б) на фоне проводимой терапии

была высокой. Тенденция к снижению КВР и диаметра воротной вены на фоне монотерапии ЭФЛ оказалась недостоверной и, статистически совпадая со средними значениями контрольной группы к 3-му месяцу наблюдения, продемонстрировала реальный эффект абстиненции. При продолжении наблюдения различия между группами стали еще более очевидными, показывая преимущества УДХК. Только отрицательная динамика средних значений КВР печени и диаметра воротной вены в контрольной группе (отсутствие лечения) позволила достичь статистических различий между средними значениями в этой группе и при монотерапии ЭФЛ.

Динамика показателей эхоплотности печеночной паренхимы по данным непрямой УЭП на фоне проводимой терапии показана на рис. 6.

Результаты УЭП выражались в килопаскалях (кПа); по количественным характеристикам судили об изменении эластических свойств печени и по системе METAVIR определяли степень ФП от F_0 до F_3 . К моменту завершения исследования по данным контрольной УЭП в группе УДХК отмечалась наиболее выраженная достоверная положительная динамика. Среднее значение эхоплотности печени уменьшилось на 2,3 кПа по степени F_2 и на 1,8 кПа — по степени F_3 , у 41,2% пациентов признаки ФП отсутствовали, что на 85,7% больше, чем в группе ЭФЛ. Кроме того, в группе УДХК было практически в 2 раза меньше, чем в группе ЭФЛ, пациентов со степенью F_1 . Особо обратим внимание на то, что лишь в группе УДХК отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение среднего суммарного показателя эхоплотности печеночной паренхимы (см. рис. 6). Таким образом, данные динамической УЭП показали наличие антифибротического эффекта УДХК и отсутствие такового при использовании ЭФЛ.

Результаты проведенного тестирования с использованием опросников AUDIT и CAGE исходно и через 90 и 210 дней лечения (рис. 7) показали эпизодическое потребление алкоголя, несмотря на рекомендации полностью исключить его прием на время терапии. Причем если в 1 и 2-й группах потребление его на фоне проводимой терапии было минимальным на всем протяжении исследования, то в 3-й группе клинически незначимый уровень потребления алкоголя отмечался лишь в период промежуточного обследования (90 дней), а через 210 дней его потребление оказалось практически сопоставимым с исходным, что и объясняло отсутствие динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей после терапии, а иногда и отрицательный характер изменений

в 3-й группе. На основании сказанного мы предположили, что положительный терапевтический эффект в 1 и 2-й группах пациентов обусловлен не только действием применявшихся ЛС, но и во многом — уровнем алкогольной абстиненции, особенно в группе ЭФЛ. Данный вывод подтверждается установленной нами корреляционной связью умеренной силы ($r=0,42$),

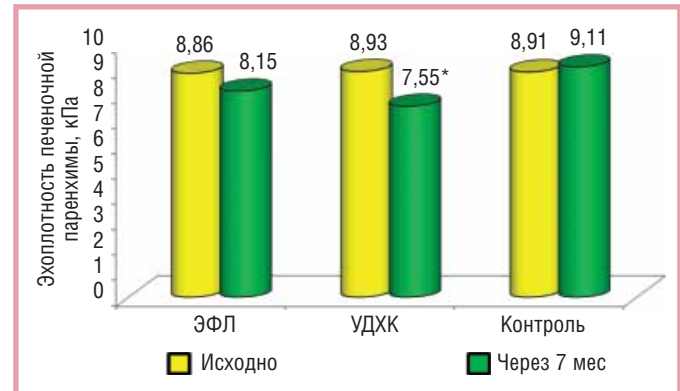


Рис. 6. Динамика средних значений эхоплотности печеночной паренхимы на фоне терапии; * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до начала терапии

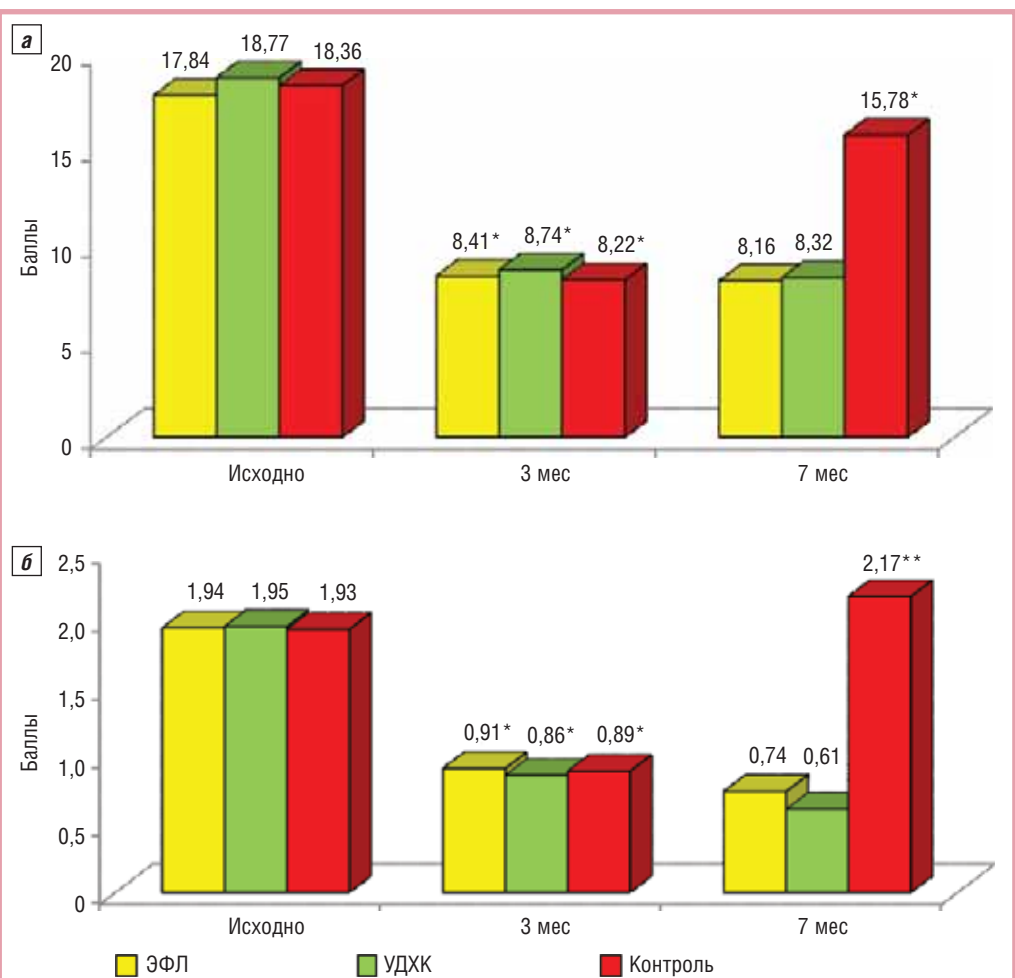


Рис. 7. Динамика средних значений опросников AUDIT (а) и CAGE (б); * $p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями; **с показателями через 3 мес

отражавшей влияние снижения дозы потребления этанола на терапевтический эффект.

Исходно качество жизни пациентов, определенное с учетом физического и психического компонентов здоровья, было ниже среднего. Кроме того, отмечались низкие показатели по шкалам: ролевое физическое функционирование и общее состояние здоровья. Через 210 дней по всем шкалам, относящимся к физическому компоненту здоровья (ФКЗ), средние значения были достоверно выше ($p < 0,05$) во 2-й группе, в то время как показатели, составляющие психический компонент здоровья (ПКЗ), у пациентов 1 и 2-й групп значимо не различались (рис. 8).

Исходя из результатов итоговых лабораторно-инструментальных исследований, мы предположили, что значимое увеличение показателей, отражающих суммарный уровень ПКЗ, в 1 и 2-й группах пациентов обусловлено алкогольной абстиненцией, а не приемом ЛС; рост показателей, составляющих уровень ФКЗ, обусловлен положительным терапевтическим эффектом принимаемого ЛС. В 3-й группе средние значения изученных показателей были достоверно наименьшими, за исключением показателя Шкалы боли, достоверно не отличавшегося от такового в 1-й группе.

Сопоставив полученные нами результаты с данными литературы [1, 2, 17, 27], мы выявили у обследованных значимое потребление этанола, превышавшее в 2,5 раза минимальную токсическую суточную дозу. Кроме того, средняя длительность потребления этанола превышала минимальный временной 5-летний порог в 2 раза. Нами также обнаружена сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,9$), отражающая повышение гистологической активности АГ в зависимости от величины этаноловой интоксикации.

При лабораторно-инструментальной диагностике для АГ оказалось характерным преобладание цитолитического и холестатического синдромов, умеренной гепатомегалии, различной степени выраженности гистологической активности в сочетании с ФП.

Проведенный анализ показал, что монотерапия УДХК в течение не менее 7 мес на фоне соблюдения алкогольной абстиненции приводит к достоверному улучшению лабораторно-инструментальных показателей (клинические показатели, лабораторные синдромы холестаза и цитолиза), частичной редукции фиброза и улучшению показателей качества жизни больных АГ, что соотносится с результатами нашей предыдущей работы у больных алкогольным ЦП [6]. При применении ЭФЛ не обнаружено значимого (по сравнению с группой УДХК и с контролем) влияния на маркеры холестаза, хотя и отмечено некоторое снижение активности трансаминаз.

Антифибротический эффект, оцениваемый по данным динамической УЭП, выявлен при использовании УДХК, так как только в этой группе через 210 дней от начала лечения у пациентов происходила стабилизация процессов фиброгенеза. В группе монотерапии ЭФЛ к моменту окончания терапии тенденция к улучшению достоверной не оказалась.

Резкая отрицательная динамика в группе контроля после 3 мес наблюдения, оцениваемая по клиническим, лабораторным и инструментальным данным, объясняется (согласно результатам примененных опросников) выходом из абстиненции и токсичным действием этанола. Именно за счет этого при статистическом анализе мы получили достоверные отличия между группами ЭФЛ и контрольной, в то время как в первые 3 мес лечения отличий между большинством анализируемых признаков в этих группах не было. Это свидетельствует о преимущественном значении абстиненции в индукции клинико-биохимической и инструментальной положительной динамики у всех больных. Данные факты соответствуют результатам упомянутого крупного плацебоконтролируемого исследования, показавшего неэффективность фосфатидилхолина при АБП [20].

В то же время только в группе УДХК отмечалась нарастающая положительная динамика (достоверные преимущества перед ЭФЛ по всем анализируемым параметрам) по биохимическим, ультразвуковым и эластометрическим данным, что, безусловно, сказалось на улучшении качества жизни. Исходя из изложенного, можно предположить, что длительная фармакотерапия препаратами с потенциальным гепатопротективным эффектом снижает риск злоупотребления алкоголем. Другими словами, по всей видимости, пациенты, принимающие в постоянном режиме ЛС, оказываются более комплаентными в воздержании от алкоголя, чем просто наблюдающиеся. Для уточнения и подтверждения сказанного, безусловно, необходимы более объемные исследования.

Возможно, данное наблюдение позволит объяснить единственный положительный эффект ЭФЛ (слабое, но достоверное по сравнению с контролем снижение уровня трансаминаз в первые 3 мес лечения) несовершенством тест-систем на скрытую зависимость.

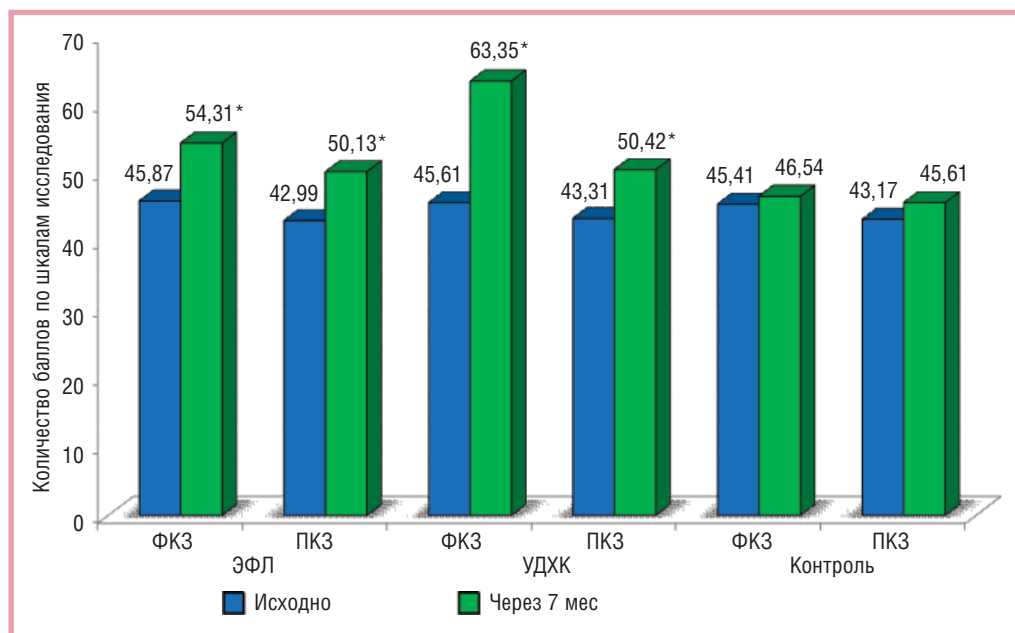


Рис. 8. Динамика средних значений показателей качества жизни. ФКЗ – физический компонент здоровья, ПКЗ – психический компонент здоровья. * $p < 0,05$ при сравнении с показателями до начала терапии; **с показателями в контроле и группе ЭФЛ

Другой важный аспект в контексте сказанного — возможность длительной безопасной терапии у пациентов с ФП с целью минимизации его степени и улучшения прогноза. В данном случае, пожалуй, единственным средством, доказавшим эффективность и безопасность при длительном применении, являются препараты УДХК [28, 31].

Таким образом, в нашем рандомизированном исследовании показана эффективность длительного применения УДХК в суточной дозе 15 мг/кг у больных АГ с ФП. Достоверно доказаны способность УДХК снижать уровень маркеров холестаза и цитолиза, а также наличие его антифибротического действия — стабилизации ФП (по данным гистологического исследования) и его частичной редукции по данным УЭП. Результаты исследования свидетельствуют о сопоставимости результатов лечения ЭФЛ с алкогольной абстиненцией, что свидетельствует о полной неэффективности ЭФЛ у пациентов с алкогольными поражениями печени.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая характеристика, течение и прогноз // Фарматека. — 2008; 2: 25–32.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005; 5: 4–9.
3. Заиграев Г.Г. Алкоголизм и пьянство в России. Пути выхода из кризисной ситуации // Соц. исследование — 2009; 8: 74–84.
4. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Рук-во для врачей / М.: ООО «Издательский дом «М-Вести». — 2005; 536 с.
5. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. и др. Длительное применение урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с компенсированным циррозом печени, обусловленным 1b генотипом HCV-инфекции, не ответивших на противовирусную терапию // Клини. персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2012; 6: 39–46.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени // Клини. персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2010; 4: 43–8.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // Клини. персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2012; 2: 3–12.
8. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2008; 2: 40–9.
9. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Томкевич М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006; 1: 20–9.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008; 4: 43–51.
11. Преображенский В.Н., Таяновский В.Ю. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронического алкогольного гепатита // Клини. мед. — 1998; 5: 26–8.
12. Семисерин В.А., Хритинин Д.Ф., Маев И.В. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома в сочетании с поражением печени токсического генеза у офицеров контрактной службы // Воен. мед. журн. — 2012; 1: 34–9.
13. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии // Consilium Medicum. — 2012; 1 (Гастроэнтерол.): 27–34.
14. Amaral J., Viana R., Ramalho R. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid Res. — 2009; 50 (9): 1721–34.
15. Balmer M., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Liver Int. — 2009; 29 (8): 1184–8.
16. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy // Clin. Ter. — 2002; 153 (5): 305–7.
17. Choi G., Runyon B. Alcoholic hepatitis: a clinician's guide // Clin. Liver Dis. — 2012; 16 (2): 371–85.
18. Ellis E., Mann D. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis // J. Hepatol. — 2012; 56 (5): 1171–80.
19. Ikegami T., Matsuzaki Y., Fukushima S. et al. Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells // Hepatology. — 2005; 41: 896–905.
20. Lieber C., Weiss D., Groszmann R. et al. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2003; 27 (11): 1765–72.
21. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // Adv. Med. Sci. — 2006; 51: 54–9.
22. Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N. et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid // J. Biol. Chem. — 2001; 276: 47371–8.
23. Morozov S., Trufanova Y., Isakov V. The reproducibility of transient elastography in patients with chronic liver diseases // Gastroenterology. — 2008; 134 (4): A310.
24. Niederau C., Strohmeyer G., Heintges T. et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group // Hepatogastroenterology. — 1998; 45 (21): 797–804.
25. Park I., Kim M., Kim S. Ursodeoxycholic acid prevents apoptosis of mouse sensory neurons induced by cisplatin by reducing P53 accumulation // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2008; 377: 1025–30.
26. Pelletier G., Roulot D., Davion T. et al. (URSOMAF Group). A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // Hepatology. — 2003; 37 (4): 887–92.
27. Potts J., Verma S. Alcoholic hepatitis: diagnosis and management in 2012 // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2012; 6 (6): 695–710.
28. Shi J., Wu C., Lin Y. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Gastroenterol. — 2006; 101 (7): 1529–38.
29. Sokolovic D., Nikolic J., Kocic G. et al. The effect of ursodeoxycholic acid on oxidative stress level and DNase activity in rat liver after bile duct ligation // Drug. Chem. Toxicol. — 2013; 39 (2): 141–8.
30. Tabouy L., Zamora A., Oliva L. et al. Ursodeoxycholate protects against ethanol-induced liver mitochondrial injury // Life Sci. — 1998; 63 (25): 2259–70.
31. Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. — 2005; 14 (1): 164–9.

UDCA OR ESSENTIAL PHOSPHOLIPID MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC HEPATITIS

Professor **I. Mayev**¹, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **M. Eremin**^{1,2}; Professor **A. Karakozov**^{1,2}, MD; Professor **N. Potekhin**³, MD; Professor **M. Saidullayeva**⁴, MD; **V. Semiserin**²; **E. Krasnyakova**⁵; **F. Orlov**³, MD; **N. Stukova**⁶; **M. Akhtayeva**⁴; **Yu. Kucheryavii**¹, Candidate of Medical Sciences ¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ²Consulting and Diagnostic Polyclinic, Branch Five, A.A. Vishnevsky Third Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense; ³Acad. N.N. Budenko Central Military Clinical Hospital; ⁴Chechen State University, Grozny; ⁵Consulting and Diagnostic Department, OAO «Lechebnyi Tsentr» (Therapeutic Center); ⁶N.A. Semashko Central Clinical Hospital Two

A prospective open-label comparative randomized controlled trial enrolled 128 patients with alcoholic hepatitis and liver fibrosis. There was a more pronounced reduction in the markers of cholestasis and cytotoxicity during ursodeoxycholic acid therapy than in the use of essential phospholipids and in the control, as well as in the total mean of hepatic parenchymal echodensity, as evidenced by liver ultrasound elastography.

Key words: alcoholic hepatitis, liver fibrosis, ursodeoxycholic acid, essential phospholipids.