

УДК [616.36-006.12-085]-07

Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени

И.Г. Никитин¹, И.Е. Байкова¹, В.М. Волюнкина¹, Л.М. Гогова¹,
Г.И. Сторожаков¹, М.П. Прушковская²

¹ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет»,

²ФГУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»)

Application of glycyrrhizinic acid in treatment of patients with alcoholic liver disease

I.G. Nikitin, I.Ye. Baykova, V.M. Volynkina, L.M. Gogova,
G.I. Storozhakov, M.P. Prushkovskaya

Цель исследования. Оценить профиль клинической эффективности и безопасности инъекционной формы препарата «Фосфоглив», содержащего в своем составе глицирризин и эссенциальные фосфолипиды, при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени.

Материал и методы. Обследованы 106 пациентов с хроническим алкогольным поражением печени, верифицированным общепринятыми методами с обязательным заключением нарколога. Больные рандомизированы методом случайной выборки в две группы: I группа ($n=58$) – абстиненция в сочетании с плацебо (внутривенное введение 20 мл физиологического раствора 2 раза в неделю), II группа ($n=48$) – абстиненция в сочетании с внутривенным введением фосфоглива по 2,5 г 2 раза в неделю. Общий период наблюдения составил в среднем 104–106 нед. Оценивали основные биохимические параметры, морфологическую картину печени и данные УЗИ.

Результаты. До лечения уровень трансаминаз составил: АлАТ $89,3 \pm 12,9$ и АсАТ $124,3 \pm 26,7$ МЕ/л (I группа), $78,2 \pm 23,8$ и $135,6 \pm 37,3$ МЕ/л (II группа). На 52-й неделе показатели трансаминаз существенно различались: уровень АлАТ у пациентов I группы составил $84,6 \pm 10,4$, у пациентов II группы – $39,7 \pm 12,5$ МЕ/л, АсАТ – соответственно $96,6 \pm 11,7$ и $63,2 \pm 9,6$ МЕ/л ($p < 0,01$). Содержание фактора некроза опухоли α достоверно различалось и составило $796,8 \pm 89,9$ мкмоль/л у пациентов, получавших плацебо, и $412,8 \pm 76,8$ мкмоль/л в группе получавших глицирризиновую кислоту ($p < 0,01$).

Заключение. Использование фосфоглива наряду с абстиненцией повышает эффективность терапии алкогольной болезни печени. Необходимо даль-

Aim of investigation. To estimate of clinical efficacy and safety profile of parenteral form of «Phosphogliv» preparation containing glycyrrhizin and essential phospholipids, at treatment of patients with alcoholic liver disease.

Materials and methods. Overall 106 patients with chronic alcohol-induced liver diseases were investigated, diagnosis was verified by standard methods with obligatory assessment of the expert in narcology. Patients were randomized by random sample method in two groups: I group ($n=58$) – an abstinence in combination to placebo (intravenous injection 20 ml of normal saline solution 2 times per week), II group ($n=48$) – abstinence in combination to intravenous injection of 2,5 g of phosphogliv 2 times per week. Total period of observation was 104–106 wks on the average. Basic biochemical parameters, liver morphology and data of US-investigation were estimated.

Results. Before treatment the level of transaminases was: ALT $89,3 \pm 12,9$ IU/l and AST $124,3 \pm 26,7$ IU/l (I group), $78,2 \pm 23,8$ and $135,6 \pm 37,3$ IU/l respectively (II group). On the 52-nd week levels of transaminases essentially differed: ALT level at patients of the I group became $84,6 \pm 10,4$, at patients of II group – $39,7 \pm 12,5$ IU/l, AST – respectively $96,6 \pm 11,7$ and $63,2 \pm 9,6$ IU/l ($p < 0,01$). The level of tumor necrosis factor- α significantly differed and was equal to $796,8 \pm 89,9$ mcmol/l in patients receiving placebo, and $412,8 \pm 76,8$ mcmol/l in group, receiving glycyrrhizinic acid ($p < 0,01$).

Conclusion. Application of phosphogliv along with abstinence increases efficacy of therapy of alcohol-induced liver disease. The further studying of this agent is necessary at various clinical variants of disease with dynamic evaluation of basic clinical and laboratory parameters and effects of treatment on liver morphology.

нейшее изучение препарата при различных клинических вариантах заболевания с динамической оценкой основных клинико-лабораторных параметров и влияния лечения на морфологические изменения печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, фактор некроза опухоли α , трансаминазы, билирубин, абстиненция.

Key words: alcohol-induced liver disease, tumor necrosis factor- α , transaminases, bilirubin, abstinence.

Алкоголизм остается весьма значимой медико-социальной проблемой, что связано с широким распространением заболевания, тяжестью поражения различных органов и систем, трудностями в лечении и реабилитации [1, 2]. В последние десятилетия наметился явный рост злоупотребления алкоголем как в развитых и экономически «благополучных» странах, так и в регионах с низким уровнем жизни [5]. Таким образом, сложившееся ранее мнение, что алкоголизм — это болезнь либо очень богатых, либо очень бедных в настоящее время может быть значительно пересмотрено. По данным Европейского медицинского агентства, 1 евро, затраченный на производство алкоголя в Европе, «перекрывается» 6 евро, затраченными на лечение и медико-социальную реабилитацию пациентов с хроническим алкоголизмом и связанными с ним органическими поражениями [2, 5]. В России насчитывается сегодня около 8 млн человек с установленным диагнозом хронического алкоголизма.

Злоупотребление алкоголем, как было сказано, оказывает серьезное повреждающее действие на различные органы и системы. Хорошо изучены и описаны основные клинические симптомы и синдромы алкогольной кардиопатии, алкогольной нейропатии, поражения почек и, конечно же, печени [6, 7]. Именно печень становится основным органом-мишенью, чувствительно реагирующим на воздействие алкоголя. Повреждения печени «чисто алкогольного» генеза являются ведущим этиологическим фактором поражений печени, регистрируемых в США, а 40% всех летальных исходов у пациентов с циррозом печени сопряжено с атакой острого алкогольного гепатита [6, 10].

Согласно современным представлениям о патогенезе и характере естественного течения алкогольного повреждения печени выделяют следующие клинические варианты *алкогольной болезни печени* (АБП).

1. Жировая дистрофия печени.
2. Алкогольный гепатит.
3. Алкогольный цирроз печени.
4. Острый алкогольный гепатит — особая форма поражения печени, способная развиваться на любой из трех выше перечисленных стадий заболевания.

При этом следует отметить, что чем более продвинутой является стадия болезни, тем меньше вероятность обратной эволюции процесса на фоне лечения. Главным элементом терапии АБП в настоящее время является строжайшая абстиненция [5–7]. Особых подходов к лечению требует острый алкогольный гепатит, где в качестве основного этиопатогенетического средства используются глюкокортикостероиды. Все остальные попытки терапии АБП, а именно использование эссенциальных фосфолипидов, назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, витамина Е, так называемых гепатопротекторов (производные силимарина), как показывает опыт коллег и собственная практика, остаются весьма эфемерными, если не соблюдаются строго принципы абстиненции. Кстати, чрезвычайно интересный факт: во многих доступных нам клинических исследованиях, касающихся оценки эффективности и безопасности различных препаратов, нет указаний на то, каковой была абстиненция в исследуемых группах, как мониторировалось воздержание от алкоголя и мониторировалось ли оно вообще. Может быть, именно поэтому мы имеем столь разноречивые результаты эффективности названных выше средств в лечении АБП?

Основные звенья патогенеза АБП хорошо изучены [4, 7, 8]. Однако в конкретной ситуации все равно возникает ряд серьезных вопросов, требующих научного и практического обоснования. Например, какие механизмы печеночного повреждения превалируют на стадии простой жировой печени или на стадии алкогольного гепатита и назначение каких препаратов в этой связи будет являться патогенетически более обоснованным помимо обязательного условия лечения АБП — полной абстиненции, каковы реальные возможности назначения лекарственной терапии у пациентов с АБП, как влияет применение назначенных средств на динамику симптомов заболевания и др.

Доказано, что одним из главенствующих механизмов алкогольного повреждения печени является высокий уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и *туморнекротизирующего фактора α* — фактора некроза опухоли α (TNF- α). Отдельные немногочисленные работы по изучению патогенетиче-

ских механизмов повреждения печени при АБП демонстрируют ранний и неуклонный рост TNF- α начиная с этапа простой жировой дистрофии. Критической же концентрации этот цитокин достигает у пациентов с атакой острого алкогольного гепатита. Более того, в ряде исследований установлена прямая корреляция между содержанием TNF- α и выраженностью цитолиза и синдрома эндогенной интоксикации при указанном варианте алкогольного повреждения печени. Именно исходя из этого, патогенетически было обосновано использование глюкокортикостероидов [3, 6], а в последнее время даже предпринимались попытки оценить профиль безопасности и клиническую эффективность использования прямых антицитокиновых препаратов, в частности инфликсимаба. Правда, результаты данных исследований, к сожалению, весьма немногочисленных и очень разноречивых по дизайну, не позволяют однозначно оценить рациональность таких подходов в лечении острого алкогольного гепатита [9].

В числе потенциальных лекарственных препаратов, которые, возможно, имеют патогенетически обоснованный механизм действия у пациентов с АБП, может рассматриваться глицирризиновая кислота. На сегодняшний день известно несколько конкретных механизмов действия глицирризиновой кислоты в организме человека, изученных и охарактеризованных на достаточно большой популяции больных с различной патологией. Среди этих механизмов можно отметить следующие:

- активация антисупрессорных Т-лимфоцитов;
- стимуляция синтеза интерферона γ ;
- активация макрофагов, В- и NK-клеток («естественных киллеров»);
- ингибирование CD4+ и TNF- α -опосредованной цитотоксичности;
- ингибирование протеинкиназы Р (угнетается фосфорилирование внутриклеточных белков и кодируемых вирусами белков);
- блокирование активации сериновых протеаз и металлопротеаз;
- связывание и инактивация cAMP-зависимой киназы и казеинкиназы;
- блокада фосфорилирования липокортина-1.

Чрезвычайно интересным является такой механизм действия глицирризиновой кислоты, как ингибирование CD4+ и TNF- α -опосредованной цитотоксичности. Именно этот механизм среди множества прочих мог бы вполне обосновать целесообразность применения лекарства у пациентов с АБП.

Цель исследования — познакомить с собственным опытом использования глицирризиновой кислоты у пациентов с АБП. В качестве лекарственной формы был выбран отечественный препарат «Фосфоглив», содержащий в своем составе

эссенциальные фосфолипиды семян подсолнечника и сои, а также тринатриевую соль глицирризиновой кислоты. Препарат выпускается в виде капсул и инъекционной формы во флаконах по 2,5 г для внутривенного введения.

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 106 пациентов с хроническим алкогольным поражением печени, верифицированным общепринятыми методами с обязательным заключением нарколога. Больные были рандомизированы методом случайной выборки 1:1 в две группы: *I группа* ($n=58$) — в качестве основного метода лечения использовалась абстиненция в сочетании с плацебо (внутривенное введение 20 мл физиологического раствора 2 раза в неделю); *II группа* ($n=48$) — в качестве основного метода лечения была использована абстиненция в сочетании с внутривенным введением фосфоглива по 2,5 г 2 раза в неделю. Общий период наблюдения составил 52 нед, период последующего наблюдения — еще 52 нед (в общей сложности в среднем 104–106 нед). В исследование, проводившееся на кафедре госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» и клинических базах кафедры, были включены больные, наблюдавшиеся в период 2003–2007 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены результаты лабораторных исследований в выделенных группах пациентов. Из представленных данных видно, что как в I, так и во II группе преобладали мужчины. Изученные биохимические параметры предполагали наличие у всех больных такой формы АБП, как хронический алкогольный гепатит в основном с умеренной клинико-лабораторной активностью. В исследование намеренно не включались пациенты с острым алкогольным гепатитом. Хотя диагностические критерии последнего остаются не вполне четкими, к исследованию все же не привлекались больные с такими симптомами, как боли в животе, выраженный лейкоцитоз и цитолиз, связанные с предшествующим алкогольным эксцессом.

Морфологическое исследование, проведенное у части пациентов (табл. 2), выявило в обеих группах преобладание стеатогепатита. Из 36 больных I группы, кому была выполнена пункционная биопсия печени, у 6 диагностирован стеатоз печени, у 24 — стеатогепатит и у 6 — цирроз. Во II группе по результатам пункционной биопсии, выполненной у 30 пациентов, у 5 выявлен стеатоз печени, у 20 — стеатогепатит и у 5 — цирроз. При

Таблица 1

Данные лабораторных исследований в выделенных группах пациентов

Показатель	I группа (n=58)	II группа (n=48)
ГГТП (МЕ/л)	456,8±102,5	498,7±112,6
АсАТ (МЕ/л)	124,3±26,7	135,6±37,3
АлАТ (МЕ/л)	89,3±12,9	78,2±23,8
Билирубин (мкмоль/л)	43,7±10,4	49,4±12,6
Альбумин (г/л)	32,4±6,4	31,6±3,3
ПТИ (%)	68,5±8,6	64,4±6,2
Лейкоциты периферической крови (×10 ⁹ /л)	6,8±4,3	5,9±3,9
НЬ (г/л)	125,8±10,6	124,8±8,4
Распределение по полу:		
мужчины	39 человек	36 человек
женщины	19 человек	12 человек

Таблица 2

Данные инструментальных исследований в выделенных группах пациентов, абс. число

Показатель	I группа (n=36)	II группа (n=30)
Морфологическое исследование:		
стеатоз	6	5
стеатогепатит	24	20
цирроз (у всех класс А по Child–Pugh)	6	5
Ультразвуковое исследование:		
признаки портальной гипертензии	13	15

ультразвуковом исследовании органов брюшной полости удалось обнаружить признаки портальной гипертензии у 13 пациентов I группы и у 15 – II группы, что в сочетании с анамнезом, данными физикального осмотра и лабораторных тестов дало возможность диагностировать у этих больных цирроз печени, соответствующий классу А по Child–Pugh.

В процессе наблюдения проводилась регистрация побочных и нежелательных явлений, в динамике оценивались лабораторные тесты. Наиболее трудным моментом исследования явилась объективная оценка абстиненции, поскольку соблюдение этой составляющей лечения оценивалось лишь на основании беседы с пациентом и его родственниками, что, по нашему мнению, безусловно, вносило элемент субъективизма. Тем не менее, часть больных, которые нарушали предписанные рекомендации, достаточно откровенно сообщала об этом исследователям.

На рис. 1 показана динамика сывороточных трансаминаз в выделенных группах пациентов. Как видно на представленном рисунке, у больных, получавших фосфоглив, достоверно в более ранние сроки и более значительно снижались показатели активности ферментов цитолиза. Так, в начале лечения пациенты обеих групп имели сопоставимые значения АлАТ (89,3±12,9 МЕ/л в I группе и 78,2±23,8 МЕ/л – во II) и АсАТ (124,3±26,7

и 135,6±37,3 МЕ/л) – $p>0,1$. К окончанию терапии (52-я неделя) показатели трансаминаз существенно и достоверно различались: уровень АлАТ соответственно 84,6±10,4 и 39,7±12,5 МЕ/л, АсАТ – 96,6±11,7 и 63,2±9,6 МЕ/л ($p<0,01$). Таким образом, в группе пациентов, где в качестве терапевтического средства использовался фосфоглив, отмечалось достоверно значительное снижение активности трансаминаз по сравнению с группой плацебо. Вместе с тем у части больных на завершающей стадии исследования наблюдалось некоторое повышение активности трансаминаз, что по нашим наблюдениям было связано с нарушением абстиненции.

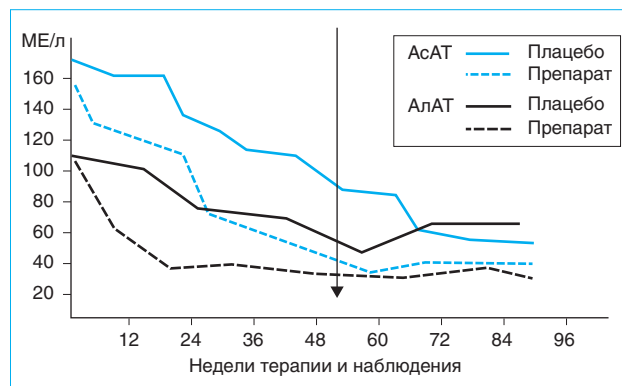


Рис. 1. Динамика сывороточных трансаминаз в выделенных группах пациентов

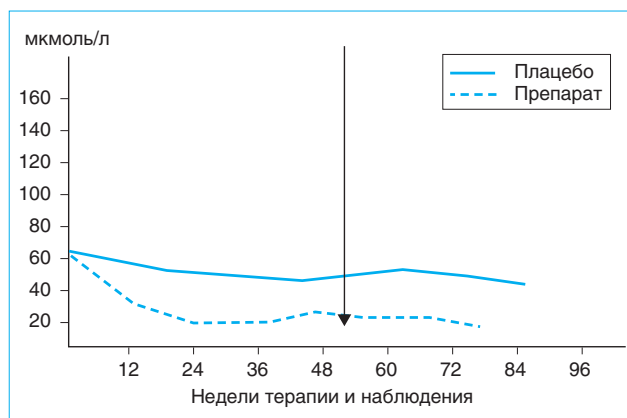


Рис. 2. Динамика уровня билирубина в выделенных группах пациентов

Интересными оказались и результаты исследования динамики показателей билирубина, представленные на рис. 2. К концу периода терапии в I группе уровень билирубина, хотя и снизился, но ни у одного пациента не пришел к норме, в то время как во II группе отмечена нормализация его значений — $49,3 \pm 11,3$ и $21,3 \pm 8,7$ мкмоль/л соответственно.

Совершенно неожиданные данные были получены при оценке частоты нарушения абстиненции в период наблюдения после лечения (рис. 3). Так, например, в I группе, где в качестве лечения применялся плацебо на фоне рекомендованной абстиненции, число пациентов, вновь ставших употреблять алкоголь, составило 32 (55%) человека из 58, а во II группе — 16 (33%) из 48. Различия, как видим, весьма существенные и достоверные, однако детально объяснить указанный феномен мы не можем. Подобных наблюдений не встретилось нам и в изученной литературе, из чего следует, что данное обстоятельство нуждается в дальнейшем изучении и попытке объяснения.

Заслуживают внимания, как нам представляется, результаты исследования содержания TNF- α в сыворотке крови пациентов выделенных групп (рис. 4). Уровень этого цитокина определялся с помощью иммуноферментного анализа с исполь-

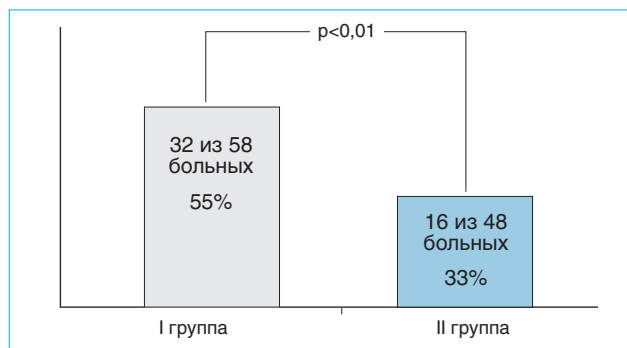


Рис. 3. Частота случаев нарушения абстиненции в выделенных группах пациентов в период наблюдения после лечения

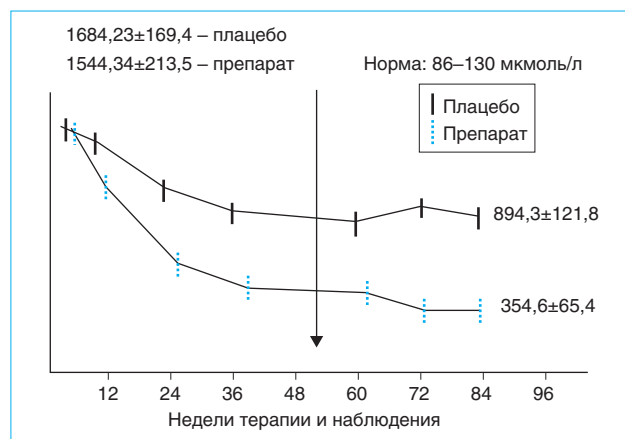


Рис. 4. Уровень содержания TNF- α в сыворотке крови у пациентов выделенных групп (метод ELISA, коммерческие наборы «Ammerlight», Великобритания)

зованием коммерческих тест-систем «Ammerlight» (Великобритания) на старте лечения, а также на 12, 24 и 36-й неделях, соответствующих периоду лечения, и на 60, 72 и 84-й неделях, соответствующих периоду наблюдения. Для более корректной оценки забор крови проводился в ранние утренние часы с быстрым центрифугированием (в течение не более 30 мин от момента забора) и дальнейшим исследованием. В качестве нормальных значений TNF- α были приняты границы калибровки минимума и максимума нормы 86–130 мкмоль/л. На всех этапах исследования содержание TNF- α достоверно различалось и к концу лечения у пациентов, получавших плацебо и соблюдавших только режим абстиненции, составило $796,8 \pm 89,9$ мкмоль/л, а в группе, где использовался препарат «Фосфоглив», — $412,8 \pm 76,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$). К концу периода наблюдения этот показатель продолжал существенно и достоверно отличаться и составил соответственно $894,3 \pm 121,8$ и $354,6 \pm 65,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Подобные различия объясняются нами тем, что в группе получавших фосфоглив было значительно меньше пациентов, нарушивших режим абстиненции, по сравнению с лицами, получавшими плацебо.

Заключение

Анализируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что препарат «Фосфоглив» характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасности при лечении больных АБП. У 2 пациентов II группы в качестве побочного действия отмечено повышение артериального давления в первые 4 нед от начала терапии, которое в течение недели удалось полностью нормализовать с использованием небольших доз верошипрона (25–50 мг в день приема фосфоглива и на следующий день после инъекции).

У наблюдавшиеся нами больных регистрировалась достоверно более стойкая и выраженная динамика биохимических параметров, отражающих цитолиз и конъюгационную функцию печени. Использование фосфоглива ассоциируется с более продолжительной абстиненцией, что имеет очень важное значение в поддержании нормальной функции печени и возможном регрессе заболевания. Его применение патогенетически вполне обоснованно, поскольку приводит к существенно снижению уровня провоспалительных цитокинов, в частности $\text{TNF-}\alpha$.

Резюмируя изложенное выше, можно сказать, что использование препарата «Фосфоглив» наряду с абстиненцией может оказать положительный терапевтический эффект у пациентов с алкогольным поражением печени. На наш взгляд, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата у больных с различными клиническими вариантами алкогольной болезни печени — стеатоза, стеатогепатита и цирроза, а также его влияния на морфологические процессы, предстоящую продолжительность жизни и ее качество.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — 160 с.
2. Bien T.H., Miller W.R., Tonigan J.S. Brief interventions for alcohol problems: a review. European Medical Agency, annual reports, 2004.
3. Bird G.A., Sheron N., Goca A.K. Increased plasma tumor necrosis factor in alcoholic liver disease // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 112. — P. 917.
4. Bosron W.F., Ehrig T., Li T.K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism // *Semin. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 13. — P. 126–129.
5. Brunt P.W., Kew M.C., Scheuer P.J. et al. Studies in alcoholic liver disease in Europe I — II. Clinical and pathological patterns related to natural history // *Gut.* — 2003. — Vol. 15. — P. 27–32.
6. Chedid A., Mendenhall C.L., Gartside P. Prognostic factors in alcoholic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 23–29.
7. French S.W., Nash J., Shitabata P. et al. Pathology of alcoholic liver // *Semin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 24. — P. 134–139.
8. Klassen L.W., Tuma D., Sorrel M.F. Immune mechanism of alcohol-induced liver disease // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 22. — P. 335–339.
9. Mureno G.H., Karlotti G., Giovani F.T. et al. Infliximab treatment among the patients with acute alcoholic hepatitis. A pilot study // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 24–29.
10. Orrego H., Blake J.E., Blendis L.M. et al. Prognosis of alcoholic liver cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 20. — P. 12–19.