

Пролонгированное применение гепатопротекторов в терапии больных алкогольным циррозом печени

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.А. Фролова

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье представлены результаты сравнения эффективности гепатопротекторов (ГП) различных групп – эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале форте Н), урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана, Урсофалька) и препарата из группы полипренолов (Ропрен) – в терапии алкогольных циррозов печени (АЦП).

В исследование были включены 54 больных АЦП. 16 больных получали препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 250 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $8,0 \pm 2,9$ мес), 18 больных использовали препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в дозе 600 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $7,5 \pm 4,3$ мес), 10 больных получали Ропрен в дозе 18 мг (3 капли) 3 раза в сутки, 10 больных получали Ропрен в дозе 48 мг (8 капель) 3 раза в сутки в течение 4 мес. Проводилась оценка динамики синдрома цитолиза, холестаза, белково-синтетической функции печени, индекса фиброза по шкале Боначини, степени портальной гипертензии. У пациентов, получавших Ропрен, оценивали влияние терапии на периферическую полинейропатию, энцефалопатию, качество жизни. По результатам исследования сделаны выводы о том, что терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты и Ропреном в дозе 48 мг 3 раза в сутки оказывала более выраженное влияние на биохимические показатели цитолиза, чем терапия эссенциальными фосфолипидами; терапия препаратами эссенциальных фосфолипидов больных алкогольным циррозом печени приводила к улучшению белково-синтетической функции печени; на фоне терапии изучаемыми гепатопротекторами не происходило увеличение индекса фиброза, что косвенно свидетельствовало об их антифибротическом эффекте; на фоне эссенциальных фосфолипидов происходило уменьшение степени портальной гипертензии, на фоне лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты и Ропреном не происходило ее увеличения, что является основанием к применению гепатопротекторов на амбулаторном этапе с целью профилактики осложнений цирроза печени, вызванных нарастанием портальной гипертензии.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, ропрен.

The authors present results which prove the effectiveness of hepatoprotectors of various groups (essential phospholipids - Essentiale forte H), urosodesoxicholic acid – Ursosan, Ursifulc) and preparations from the polyprenol group (Ropren)) for treating alcoholic liver cirrhosis.

54 patients with alcoholic liver cirrhosis were taken into the study. 16 patients received preparations of urosodesoxicholic acid in dosage 250mg 3 times a day (average term of treatment 8.0 ± 2.9 months); 18 patients received essential phospholipids in dosage 600mg 3 times a day (average term of treatment 7.5 ± 4.3 months); 10 patients received Ropren in dosage 18 mg (3 drops) 3 times a day for four months; 10 patients received Ropren in dosage 48 mg (8 drops) 3 times a day for four months. The researchers assessed the dynamics of cytotoxicity syndrome, cholestasis, protein-synthesising function of the liver, fibrosis index by Bonachini scale, degree of portal hypertension. In all patients who had Ropren therapy peripheric polyneuropathy, encephalopathy and quality of life were assessed too. The results obtained have shown that preparations of urosodesoxicholic acid and Ropren in dosage 48 mg 3 times a day have more pronounced influence at biochemical indexes than essential phospholipids; essential phospholipids in patients with alcoholic liver cirrhosis improved the protein-synthesising function of the liver. The studied hepatoprotectors did not increase the fibrosis index what indirectly may be regarded as an antifibrotic effect. Essential phospholipids promoted the improvement of portal hypertension. Preparations of urosodesoxicholic acid and Ropren did not worsen it. These findings indicate that hepatoprotectors may be used at the out-patient unit so as to prevent complications of liver cirrhosis caused by the progressing of portal hypertension.

Key words: alcoholic liver cirrhosis, essential phospholipids, urosodesoxicholic acid, Ropren.

Алкогольный цирроз печени (АЦП) является серьезной медико-социальной проблемой. Так, по данным постановления РАМН “Современное состояние проблемы цирроза печени”, больные циррозом печени в 2008 г. составили около 30% пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, находившихся на лечении в специализированных стационарах. При этом АЦП составил 40%, цирроз печени вирусной этиологии – 28% случаев, прочие – 32% [17]. По данным разных авторов, летальность при АЦП составляет 14,1–25,9% [2, 12]. Высокая распространенность и крайне высокая смертность больных, страдающих циррозом печени, делают актуальным изучение лечебных аспектов заболевания.

Известно, что самой эффективной терапией является этиотропная. При алкогольной этиоло-

гии цирроза печени первым и необходимым условием лечения является абстиненция. Однако лишь 20% мужчин, страдающих алкоголизмом, удается полностью прекратить употребление алкоголя и около 30% – снизить его потребление [6]. С другой стороны, на этой стадии заболевания одного лишь прекращения приема алкоголя явно недостаточно, необходимо проведение патогенетической медикаментозной терапии.

Различные гепатопротекторы (ГП) в экспериментальных и клинических испытаниях показали цитопротективные, противовоспалительные, антифибротические, антиоксидантные и другие свойства, позволяющие использовать их в лечении АЦП. По мнению отечественных авторов, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), метадоксил, карсил, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), S-адметионин мо-

гут быть рекомендованы к применению у больных АЦП [3, 9, 11, 14, 15]. Другая точка зрения представлена в рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (2010 г.), согласно которым ГП могут быть использованы для лечения алкогольной болезни печени только в рамках клинических испытаний [25]. Это заключение сделано на основании данных обзора в Кохрановской библиотеке (2006 г.), в котором были проанализированы 9 рандомизированных клинических испытаний по применению S-аденозил-метионина в лечении алкогольной болезни печени. Применение S-аденозил-метионина у 434 больных на разных стадиях алкогольной болезни печени не повлияло на общую смертность, смертность от причин, обусловленных заболеванием печени, частоту развития осложнений или трансплантаций печени [29]. Аналогичное заключение сделано и в отношении силимарина. Метаанализ 13 исследований с участием 915 пациентов, у которых силимарин применялся для лечения алкогольных или вирусных поражений печени, показал отсутствие существенного влияния этого препарата на течение заболевания [30].

В зарубежных монографиях, посвященных гепатологии, возможность применения ГП не обсуждается, предлагаемая тактика ведения больных АЦП в основном состоит в лечении его осложнений [4, 18]. E.Kuntz и H. Kuntz, рассматривая фармакотерапию цирроза печени, включают: силимарин, эссенциальные фосфолипиды и S-адметионин, однако указывают, что данные, касающиеся эффективности этих препаратов на стадии цирроза, противоречивы и неоднозначны. ЭФЛ рекомендуется принимать длительно, сроки приема силимарина и S-адметионина не указываются [23].

Таким образом, единого мнения о возможности применения ГП при алкогольном циррозе печени не существует. На стационарном этапе ведения больных АЦП на первый план выходит лечение осложнений цирроза печени (печеночной недостаточности, портальной гипертензии, энцефалопатии, асцита и др.) и улучшение краткосрочного прогноза заболевания [4, 18, 23]. Целями лечения на амбулаторном этапе являются: замедление прогрессирования цирроза печени, профилактика развития осложнений цирроза печени, повышение качества и продолжительности жизни больных циррозом печени [8, 14, 23]. Исходя из этого, можно предположить, что получить и оценить эффект ГП можно при достаточно длительном их применении на амбулаторном этапе ведения больных. Мы исследовали эффективность различных ГП в амбулаторном лечении больных АЦП. Поскольку лечение ГП проводилось на амбулаторном этапе, а сроки терапии составляли от 4 до 18 мес, мы назвали терапию пролонгированной.

Цель исследования состояла в определении эффективности эссенциальных фосфолипидов (Эс-

сенциале форте Н), урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана, Урсофалька) и препарата из группы полипrenoлов (Ропрен) в терапии АЦП.

Задачи исследования:

1. Сравнить гепатопротективный эффект пролонгированного использования препаратов ЭФЛ, УДХК и Ропрена у пациентов с АЦП, по активности печеночных ферментов до и после лечения.

2. Оценить динамику синтетической функции печени по показателям коагулограммы (протромбиновое время – ПВ, протромбиновый индекс – ПТИ, международное нормализованное отношение – МНО) и уровню альбумина до и после лечения.

3. Оценить влияние пролонгированного лечения ГП на фиброз печени по динамике индекса фиброза до и после лечения.

4. Изучить влияние пролонгированного лечения ГП на портальную гипертензию по диаметру селезеночной, воротной вен и объему селезенки до и после лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 54 больных АЦП. Диагноз устанавливали на основании данных алкогольного анамнеза, клинического и ультразвукового обследований, тестирования функциональной состоятельности печени. 16 больных (1-я группа) получали препараты УДХК в дозе 250 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $8,0 \pm 2,9$ мес), 18 больных (2-я группа) использовали препараты ЭФЛ в дозе 600 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $7,5 \pm 4,3$ мес), 10 больных (3-я группа) получали Ропрен в дозе 18 мг (3 капли) 3 раза в сутки, 10 больных (4-я группа) получали Ропрен в дозе 48 мг (8 капель) 3 раза в сутки. Продолжительность терапии у больных 3-й и 4-й групп составляла 4 мес. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Сравниваемые группы достоверно не отличались по полу, возрасту и тяжести заболевания.

Всем больным до и после лечения проводили ультразвуковое исследование печени, клиническое и биохимическое исследования крови (АЛТ, АСТ,

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Возраст, годы	$56,8 \pm 8,7$	$56,0 \pm 13,9$	$53,1 \pm 8,5$	$51,8 \pm 14,3$
Мужчины/ женщины	13/5	10/6	9/1	6/4
Класс А по Чайльд-Пью, n	8	10	7	7
Класс В по Чайльд-Пью, n	9	6	3	3
Класс С по Чайльд-Пью, n	1	-	-	-

Таблица 2

Дискриминантная счетная шкала (ДСШ)

Параметр	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
МНО	<1.1	1.1-1.4	>1.4				
АЛТ/АСТ	>1.7	1.2-1.7	0.6-1.19	<0.6			
Тромбоциты	>340	280-340	220-279	160-219	100-159	40-99	<40

билирубин, общий белок и белковые фракции, холестерин, триглицериды, ГГТ, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин), исследование показателей коагулограммы (ПВ, МНО, ПТИ).

Индекс фиброза оценивали по дискриминантной счетной шкале Боначини (табл. 2).

У всех пациентов оценивались значения МНО, количество тромбоцитов и соотношение АЛТ/АСТ. После чего в зависимости от конкретных значений изучаемых показателей высчитывали общий балл, отражающий степень выраженности фиброза печени [10].

Сопутствующая терапия

Все больные получали ту или иную терапию АЦП, направленную на профилактику осложнений и начатую еще до применения ГП: верошпирон, неселективные β-адреноблокаторы (при наличии кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка в анамнезе), препараты лактулозы; при наличии сопутствующего панкреатита – ферменты и ингибиторы протонной помпы, при наличии язвенных поражений желудочно-кишечного тракта – ингибиторы протонной помпы в поддерживающей дозе. Прием других гепатопротекторов исключался.

Статистический анализ

Результаты исследования были проанализированы с помощью компьютерной программы

SPSS 13 с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий χ², критерий Вилкоксона) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$. Данные представлены в формате $M \pm \delta$ (среднее ± среднее квадратичное отклонение).

Результаты и обсуждение

Оценка гепатопротективного эффекта препаратов в группах

Динамика основных биохимических показателей в группах больных, получавших различные ГП, представлена в табл. 3.

Достоверных различий между исходными показателями в группах не было. После лечения препаратами УДХК и Ропреном в дозе 144 мг в сутки наблюдалось достоверное снижение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Наблюдалась отчетливая тенденция к снижению ГГТ при лечении препаратами УДХК. В других группах достоверных изменений показателей по сравнению с исходным уровнем не наблюдали.

Оценка белково-синтетической функции печени

Динамика основных показателей белково-синтетической функции печени представлена в табл. 4.

Исходные показатели белково-синтетической функции печени в группах не отличались. Какой-либо динамики изучаемых показателей у пациентов, получавших УДХК, не наблюдали. Терапия препаратами ЭФЛ (2-я группа) приводила к достоверному увеличению ПТИ ($p = 0,04$) и уменьшению МНО ($p = 0,018$) после лечения, что свидетельствовало об уменьшении степени гипокоагуляции и улучшении белково-синтетической функции печени. У больных, получавших разные дозы препарата Ропрен, отмечалась тенденция к увеличению уровня альбумина крови и ПТИ.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей в изучаемых группах

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ (7–53 ед.)	28,8±10,6	23,1±9,6*	41,1±21,1	39,6±17,1	27,6±12,4	25,7±6,4	62,2±44,7	37,6±31,9*
АСТ (11–37 ед.)	55,3±34,6	36,7±14,7*	43,2±15,7	41,6±19,2	35,1±16,2	29,6±11,8	122,3±104,4	44,4±29,7*
ГГТ (11–50 ед.)	173,4±145,0	131,2±102,3	109,9±128,4	109,1±124,9	72,7±45,9	91,8±64,6	97,0±89,5	90,4±90,6
ЩФ (100–290 ед.)	211,7±136,1	203,6±134,7	159,6±60,5	139,9±70,7	113,7±52,6	130,6±65,4	138,9±33,6	134,2±49,4
Билирубин (0–22 ммоль/л)	43,9±31,2	35,7±25,3	25,9±16,7	30,4±21,7	27,7±16,2	20,3±11,4	30,4±13,5	31,2±23,2

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Таблица 4

Динамика показателей белково-синтетической функции печени в изучаемых группах

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	до лечения	после лечения						
Альбумин (35–50 г/л)	35,17±3,9	37,4±4,9	34,2±5,5	34,9±5,5	39,9±3,8	41,9±3,4	35,7±2,9	36,2±5,9
ПТИ (70–130%)	75,6±15,3	76,4±23,5	70,8±16,1	85,9±25,9*	84,6±16,4	83,3±8,6	85,1±31,7	93,1±39,6
ПВ (9,8–12,7 с)	14,1±2,0	14,3±1,7	15,5±2,1	14,3±3,1	13,2±2,0	12,8±1,5	13,9±3,6	13,4±3,9
МНО (0,85–1,15)	1,18±0,12	1,18±0,18	1,3±0,2	1,14±0,2*	1,12±0,16	1,11±0,08	1,19±0,3	1,12±0,3

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Таблица 5

Динамика индекса фиброза по шкале Боначини в изучаемых группах

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	до лечения	после лечения						
Индекс фиброза	5,8±2,1	6,3±1,7	6,3±2,2	6,1±2,1	6,0±2,8	5,4±2,6	6,8±2,1	6,4±0,7

Оценка индекса фиброза по шкале Боначини (табл. 5)

Достоверных изменений индекса фиброза по сравнению с исходным уровнем не отметили. Наблюдалась тенденция к снижению данного показателя у пациентов, получавших Ропрен (3-я и 4-я группы). Цирроз печени является хроническим прогрессирующим заболеванием, оценка выраженности прогрессии с применением пункционной биопсии печени у этой категории больных мало доступна из-за возможных осложнений. Индекс фиброза, хотя и является суррогатным показателем, тем не менее позволяет в определенной степени представить динамику фиброзообразования в печени. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне пролонгированной терапии ГП достоверного увеличения степени фиброза не наблюдалось, что косвенно подтверждает наличие антифи-

бротического эффекта у них. Вероятно, для получения отчетливого антифибротического эффекта у пациентов на стадии цирроза печени требуются более длительные сроки лечения.

Оценка степени портальной гипертензии

Динамику степени портальной гипертензии оценивали по диаметру селезеночной, воротной вен и площади селезенки до и после лечения. Результаты исследования представлены в табл. 6.

Достоверных различий между исходными показателями в группах не было. В группе пациентов, получавших УДХК, отмечалась незначительная тенденция к уменьшению диаметра селезеночной вены и селезенки. У пациентов, получавших ЭФЛ, отмечалось достоверное уменьшение диаметра селезеночной вены по сравнению с исходным ($p=0,044$), в этой группе также наблюдалась неболь-

Таблица 6

Динамика портальной гипертензии в изучаемых группах

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	до лечения	после лечения						
Воротная вена (норма до 13 мм)	12,1±2,4	12,4±0,92	13,7±1,25	13,5±1,26	14,0±1,67	13,3±1,36	12,8±1,7	12,2±1,6
Селезеночная вена (норма до 6 мм)	9,1±3,2	8,7±1,7	9,1±1,4	7,9±2,2*	8,8±1,09	8,6±0,89	9,2±2,2	8,4±1,6
Селезенка (норма до 50 см ²)	91,1±31,0	89,3±10,2	86,5±41,1	84,3±38,9	88,6±31,5	84,4±41,0	72,0±7,5	71,2±11,0

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

шая тенденция к уменьшению воротной вены и селезенки. В группах пациентов, получавших Ропрен, отмечалась выраженная тенденция к уменьшению диаметра воротной вены, тенденция к уменьшению диаметра селезеночной вены (особенно выраженная в 4-й группе) и селезенки.

Пролонгированная терапия препаратами ЭФЛ приводила к снижению степени портальной гипертензии, определяемой по диаметру селезеночной вены у больных АЦП. Известно, что степень портальной гипертензии зависит от выраженности фиброза печени [22, 31]. Таким образом, снижение степени портальной гипертензии при пролонгированном применении ЭФЛ свидетельствует о снижении выраженности фиброза печени. Тенденция к уменьшению диаметра селезеночной вены (отсутствие увеличения степени портальной гипертензии) и размеров селезенки в других группах также говорит о положительном влиянии изучаемых ГП на фиброобразование.

Кроме того, уменьшение либо отсутствие увеличения степени портальной гипертензии на фоне лечения ГП является основанием к их применению на амбулаторном этапе с целью профилактики развития осложнений цирроза печени, вызванных нарастанием портальной гипертензии.

Оценка нейропротективного действия препарата Ропрен

Ропрен является препаратом с доказанным нейропротективным действием [13]. Мы оценивали влияние Ропрена в дозировках 54 и 144 мг в сутки на периферическую полинейропатию и качество жизни больных АЦП. В результате применения препарата Ропрен в дозе 144 мг в сутки отмечалось достоверное уменьшение выраженности симптомов нейропатии по шкале Нейропатического симптоматического счета (НСС) (D.Ziegler и соавт., 1995). При оценке качества жизни по опроснику SF-36 (32) у больных на фоне лечения препаратом Ропрен в дозе 144 мг в сутки наблюдалось достоверное улучшение по 3 шкалам физического и 2 шкалам психического компонентов здоровья, а также достоверное улучшение суммарных шкал психического и физического здоровья. Отсутствие аналогичных улучшений у пациентов, получавших Ропрен в дозе 54 мг в сутки, говорит о дозозависимости нейропротективного эффекта препарата. Изучению качества жизни больного в последнее время уделяют большое внимание. Улучшение качества жизни признано дополнительной целью лечения при заболеваниях, уменьшающих продолжительность жизни, и дополнительным критерием при оценке эффективности лекарственных средств. Более того, в настоящее время доказано, что параметры качества жизни обладают независимой прогностической значимостью оценки выживаемости больного [16]. Таким образом, пролонгированное применение препара-

та Ропрен в дозе 144 мг в сутки позволяет улучшить качество жизни больных, что является одной из целей амбулаторного этапа лечения АЦП. Больным АЦП с наличием периферической полинейропатии показано назначение Ропрена в дозе 144 мг в сутки.

Изучение пролонгированной терапии ГП больных АЦП нашло отражение в целом ряде клинических испытаний. Так, гепатопротективный эффект УДХК у больных с АЦП продемонстрирован в клиническом испытании J. Plevris и соавт., в котором 11 пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии получали лечение УДХК в течение 4 нед, в результате чего у пациентов отмечалось снижение ГГТ, ЩФ, АЛТ [28]. Снижение трансаминаз объясняют антиоксидантным и мембранотропным эффектами УДХК, показанными в эксперименте на модели алкогольного стеатогепатита [24]. Однако в другом исследовании с участием 226 пациентов с АЦП и желтухой, проходивших лечение УДХК 10–15 мг/кг в течение 6 мес, не наблюдали достоверного снижения АСТ и АЛТ по сравнению с группой плацебо. Тем не менее у пациентов основной группы отмечалось достоверное снижение ЩФ и ГГТ по сравнению с группой плацебо. Результаты испытаний также показали отсутствие влияния препаратов УДХК на белково-синтетическую функцию печени, поскольку протромбиновое время в конце терапии УДХК не отличалось достоверно от аналогичного показателя в группе плацебо [26]. Результаты настоящего исследования показали, что при лечении препаратами УДХК наблюдались достоверное уменьшение уровня трансаминаз, выраженная тенденция к снижению ГГТ, исходный уровень ЩФ был в пределах нормальных значений, улучшения белково-синтетической функции печени не отмечалось.

Эффективность стандартных доз ЭФЛ в течение 6 мес у больных АЦП оценивалась в нескольких клинических испытаниях. В результате терапии было показано достоверное снижение АЛТ, АСТ, общего билирубина и ГГТ [21, 27]. Однако наиболее важным эффектом лечения являлось увеличение альбумина и альбумин-глобулинового соотношения, что интерпретировалось как улучшение белково-синтетической функции печени [27]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что пролонгированная (7,5±4,3 мес) терапия ЭФЛ приводила к достоверному снижению МНО и увеличению ПТИ, что указывает на улучшение белково-синтетической функции печени.

Ропрен – сравнительно новый препарат из класса полипренолов на отечественном рынке. У пациентов, получавших Ропрен в дозе 144 мг в сутки, отметили уменьшение синдрома цитолиза в виде достоверного снижения АСТ и АЛТ. Отсутствие динамики данных показателей при использовании дозы 54 мг в сутки доказывает дозозависимый эффект препарата. В других клинических испытаниях

при применении Ропрена в течение 3 мес в дозе 54 мг в сутки у больных неалкогольным стеатогепатитом также был подтвержден его цитопротективный эффект [5, 7]. Терапия Ропреном сопровождалась тенденцией к улучшению белково-синтетической функции, однако достоверных изменений не зарегистрировано. Это может быть связано и с недостаточной продолжительностью лечения – 4 мес, в то время как препараты ЭФЛ использовались в среднем в течение 7,5 мес.

Антифибротический эффект ГП широко обсуждается в литературе. Такой эффект препаратов УДХК доказан как в эксперименте [33], так и в клинических испытаниях у больных АЦП. Прием препаратов УДХК в течение 6 мес в дозе 10–15 мг/кг приводил к снижению маркера фиброобразования проколлагена-III-пептида [19]. Применение Эссенциале форте Н у 17 больных хроническим гепатитом С в течение 6 мес привело к снижению коллагена 1-го и 3-го типов в портальных трактах и пространстве Диссе. При анализе биохимических маркеров коллагенообразования было показано достоверное снижение белоксвязывающего гидроксипролина (маркер коллагенообразования) и увеличение свободного гидроксипролина (маркер разрушения коллагена) [1]. Применение препарата Ропрен в дозе 54 мг в сутки в течение 12 нед у 40 больных неалкогольным стеатогепатитом привело к достоверному снижению индекса фиброза по данным непрямо́й фиброэластометрии, что свидетельствовало об антифибротическом эффекте препарата [7].

Ряд исследований показал, что степень фиброобразования, определенная методом непрямо́й эластографии, коррелирует со степенью портальной гипертензии, оцененной по градиенту печеночного венозного давления, а также с другими признаками цирроза печени (количеством тромбоцитов, уровнем альбуминемии, степенью варикозного расширения вен пищевода) [22, 31]. Таким образом, влияние ГП на фиброз печени может быть также оценено по степени портальной гипертензии. В нашем исследовании антифибротический эффект препаратов выражался в отсутствии увеличения индекса фиброза и степени портальной гипертензии, оцененной по динамике воротной, селезеночной вен и селезенки, за время лечения. В группе пациентов, принимавших препараты ЭФЛ, наблюдали достоверное уменьшение диаметра селезеночной вены. Одной из целей амбулаторного этапа лечения больных с ЦП является профилактика осложнений, в том числе вызванных портальной гипертензией. Снижение или отсутствие увеличения степени портальной гипертензии, показанное в нашем исследовании, подтверждает целесообразность применения изучаемых препаратов на амбулаторном этапе лечения больных АЦП с целью профилактики осложнений цирроза печени.

Нейропротективный эффект препарата Ропрен в дозе 144 мг в сутки выражался в достоверном уменьшении выраженности полинейропатии, определяемой по шкале НСС, а также достоверном улучшении показателей качества жизни, что является целью амбулаторного этапа лечения. Наши результаты совпадают с данными литературы. Так, у больных хроническим алкоголизмом на фоне приема препарата Ропрен в дозе 144 мг наблюдались купирование симптомов периферической полинейропатии, оцененной по шкале НСС, существенная нормализация психосоматического статуса по шкале NADS (A. S. Zigmond и R. P. Snaith, 1983), достоверное улучшение по данным ЭЭГ [13].

Таким образом, наши данные показали, что пролонгированное использование ГП оправдано в долгосрочной терапии АЦП. Помимо коррекции биохимических показателей, пролонгированная терапия ГП замедляет прогрессирование фиброза и цирроза печени, предупреждает развитие его осложнений, улучшает качество жизни больных, т. е. соответствует целям амбулаторного этапа лечения АЦП.

Выводы

1. Пролонгированная терапия ГП больных АЦП целесообразна и оправдана. Продолжительность лечения и выбор ГП определяются стадией цирроза печени, его выраженностью и осложнениями.
2. Пролонгированная терапия препаратами ЭФЛ больных АЦП приводит к улучшению белково-синтетической функции печени (продолжительность лечения не менее 6 мес).
3. На фоне терапии изучаемыми ГП не происходило увеличения степени фиброза, что косвенно подтверждает наличие у них антифибротического эффекта. Вероятно, для получения отчетливого антифибротического эффекта у пациентов на стадии цирроза печени требуются более длительные сроки лечения.
4. Уменьшение степени портальной гипертензии на фоне пролонгированной терапии ЭФЛ и отсутствие ее увеличения на фоне терапии препаратами УДХК и Ропреном являются основанием к применению ГП на амбулаторном этапе с целью профилактики развития осложнений цирроза печени, вызванных нарастанием портальной гипертензии.
5. Пролонгированная терапия препаратами УДХК и Ропреном в дозе 144 мг в сутки у пациентов с АЦП оказывает более выраженное влияние на биохимические показатели цитолиза, чем терапия ЭФЛ.

Литература

1. Бабак О.Я. Первый клинический опыт применения препарата Эссенциале Н на Украине // *Consilium Medicum*. – 2001; Т.3 - № 3. - С.11-14.

2. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологический профиль циррозов печени с благоприятным и неблагоприятным исходами по данным 15-летнего наблюдения (1996–2010гг.) в многопрофильном госпитале // РЖГГК. – 2011. Т. 21. – № 1. – С. 152.
3. Буеверов О.А. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium medicum*. – 2005; Vol.7 - С. 460-463.
4. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм. Заболевания печени и желчевыводительной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.
5. Вялов С. С. Влияние полипептидов на воспалительные процессы и фиброз печени // *Материалы Международного конгресса «Печень и иммунология»*. – 2011. – г. Регенсбург, Германия.
6. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова – М.: Миклош, 2009. – 602 с.
7. Голованова Е.В., Винницкая Е.В., Шапошникова Н.А. Эффективность нового растительного гепатопротектора Ропрен в терапии больных с неалкогольным стеатогепатитом // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* - 2010. - № 7. - С. 97-102.
8. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. Под ред. А.А. Баранова, Ю.Н. Беленкова, Н.Н. Володина и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1376 с.
9. Лазебник Л.Б., Фирсова Л.Д. Междисциплинарные стандарты: алкогольная болезнь печени; психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2009, №3. – С 1-5.
10. Леонтьев С.И. Использование дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
11. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечение заболеваний печени // *Лечащий врач* – 2002, №6 – с. 55-58.
12. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А. Распространенность циррозов печени у гастроэнтерологических больных // *Материалы XXXIX сессии «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам»*. Сборник тезисов. – 2013. – с. 67.
13. Монахова И.А. Роцин В.И. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Ропрен в лечении алкогольных психозов // *Ученые записки СПбГМУ им. Акад. Павлова*. - 2012;Т.19. - №1 - С. 87- 90
14. Планы ведения больных. Под ред. О. Ю. Атькова, Е.И. Полубенцевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с.
15. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. – М.: Литтерра, 2006. – 552 с.
16. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Новик А.А., Ионова Т.И. – М.: ОЛМА. – 2007 г. – 315 с.
17. Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 // РЖГГК 2009. № 1. С. 87–8.
18. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР, 1999 – 924 с.
19. Boyer J.L., Blum H.E. et al. Liver cirrhosis and its development. // *Falk symposium v.115–2011*. – 244 p.
20. Ewing J.A. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. // *J.A.M.A.* - 1984; 252(14) – P.1905-7.
21. Kalab. M., Cervinka J. Essential phospholipids in the treatment of cirrhosis of the liver // *Cas. Lek. ces.* – 1983; 122 – P.266-269.
22. Khokhar A. Farnan R. Macfarlane C. et al. Liver Stiffness and Biomarkers: Correlation with Extent of Fibrosis, Portal Hypertension and Hepatic Synthetic Function // *56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease Nov. 11–15; 2005 – San Francisco, USA*.
23. Kuntz E., Kuntz H. *Hepatology*// Springer; 3rd ed. Edition, 2008. – 937 p.
24. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis.// *Adv. Med. Sci.* - 2006;51 – P.54-9.
25. O'Shea R.S., McCullough A. J. *Alcoholic Liver Disease. ACG Practice guidelines* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010; 105 – P.14–32.
26. Pelletier G., Roulot D. et al, and the URSOMAF Group A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice.// *Hepatology.* – 2003;37 – P.887-892.
27. Petera V., Prokop V. The compensated cirrhosis of the liver. Therapeutic experience with Essentiale-forte // *Therapiewoche.* - 1986; 36 – P.540-544.
28. Plevris J.N. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1991(3). – P. 653–656.
29. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006; 2.
30. Rambaldi A., Jacobs B.P., Iaquinto G et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases--a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005;100 – P.2583 – 91.
31. Vizzutti F., Arena U. et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. // *Hepatology.* – 2007; 45(5). – P.1290-7.
32. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. // *Med. Care.* - 1992;30(6) – P.473-83.
33. Zhang L.X., Liang T.J., Tan Y.R. et al. Protective effects of ursodeoxycholic acid against immune-mediated liver fibrosis in rats. // *Hepatogastroenterology.* – 2010; 57(102-103) – P.1196-202.