

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, лечение, гепатопротекторы.

На сегодняшний день хронические диффузные заболевания печени являются чрезвычайно актуальной и сложной проблемой. Причинами их возникновения являются токсические вещества (алкоголь, наркотики, промышленные токсины, лекарственные препараты, в частности парацетамол, индометацин, тетрациклины и другие антибиотики, метотрексат и др.), вирусы гепатитов В, С, D, G. По данным ВОЗ, вирусом гепатита В инфицировано более 5% населения планеты, и около 1% — вирусом гепатита С. Широкое распространение вирусных гепатитов, частая хронизация, высокая частота и тяжесть таких осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, делают эту проблему более чем актуальной. Кроме того, эффективность методов терапии хронических вирусных гепатитов все еще недостаточная [5, 8]. Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, позволили пересмотреть многие вопросы этиологии и патогенеза хронических диффузных заболеваний печени. В практическую медицину были внедрены многие высокочувствительные методы лабораторной и инструментальной диагностики, чаще стали использовать биопсию печени и ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест. Все это обеспечило возможность проведения дифференциальной диагностики стеатоза, хронического гепатита и цирроза печени с учетом этиологического фактора заболевания.

Несмотря на определенные успехи в разработке методов диагностики и лечения хронических диффузных заболеваний печени, частота вирусного гепатита остается высокой. Кроме того, увеличилась частота циррозов печени. Так, в Украине заболеваемость хроническим гепатитом в среднем возросла в 2 раза по сравнению с 1992 г. [1].

При хроническом заболевании печени возникают той или иной степени нарушения метаболических процессов. Нарушения синтеза белка приводит к изменению аминокислотного состава крови, разладу процессов обезвреживания аммиака и гемокоагуляции. Воспалительно-некротические процессы в печени сопровождаются нарушением перекисного окисления липидов, истощением антиоксидантных ресурсов, в результате чего повреждается фосфолипидный слой мембран гепатоцитов. Все это свидетельствует о целесообразности применения такой группы препаратов, как гепатопротекторы, для комплексного лечения больных с хроническим гепатитом и циррозом

печени. Для больных же со стеатозом алкогольного и неалкогольного генеза применение этих препаратов является основой лечения [6]. Гепатопротекторные средства улучшают обменные процессы в печени, повышают устойчивость печеночных клеток к воздействию внешних факторов, способствуют восстановлению паренхимы печени и ее функций [4, 8].

Перед практикующим врачом всегда стоит выбор: какой препарат назначить пациенту. Гепатопротекторов на фармацевтическом рынке достаточно много, но можно ли говорить о их полной взаимозаменяемости? Тем более что в последние годы к некоторым гепатопротекторам отношение практических врачей несколько изменилось, ибо они не оправдывают возлагаемую на них надежду [9, 10]. А данных о влиянии тех или иных гепатопротекторов на детоксикационную функцию печени недостаточно, поскольку методы ее оценки в клинической практике используют редко [7]. В связи с этим нами проведено сравнительное исследование.

Цель исследования — сравнить эффективность комплексного гепатопротектора «Гепадиф», генерических эссенциальных фосфолипидов и силимарина при восстановлении детоксикационной функции печени; динамику показателей цитолитического синдрома и клинических проявлений при хронических диффузных заболеваниях печени.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 93 пациента (64 мужчины и 29 женщин) с хроническими диффузными заболеваниями печени: хронический вирусный гепатит С (ХГС) с умеренной активностью — 20 человек; стеатоз — 55; цирроз (Child B) — 18. Все больные обследованы с использованием лабораторных и инструментальных методик: УЗИ, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, холинэстераза, тимоловая проба, альбумин). Для определения детоксикационной функции печени использован ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест (^{13}C -МДТ) [2, 7]. Принцип метода состоит в том, что меченный нерадиоактивным изотопом ^{13}C -метацетин (производное фенацетина) подвергается в печени ферментативному деметилированию и декарбоксилированию с участием микросомальных ферментов цитохрома P450. Конечным продуктом метаболизма ^{13}C -метацетина является $^{13}\text{CO}_2$, интенсивность выделения которого через легкие и позволяет судить о функциональном состоянии

микросомальных ферментных систем гепатоцитов. В ходе теста получают 10 дыхательных проб: исходную — до приема тестового завтрака (75 мг ¹³C-метацетина, растворенного в 200 мл чая без сахара), еще 6 проб в течение первого часа (по одной каждые 10 мин) и три — в течение 2-го часа (по одной каждые 20 мин). Пробы анализировали на инфракрасном спектрометре IRIS (Германия). В табл. 1 представлены показатели суммарной концентрации ¹³CO₂ в норме и при патологии и ее соотношение с массой функционирующих гепатоцитов (МФГ). Чувствительность и специфичность теста составляют более 90% [2].

Простым слепым методом больные рандомизированы на 3 группы. В I группу (n = 31) вошли 6 человек с ХГС, 19 — со стеатозом и 6 — с циррозом печени. Вторая группа (n = 31) включала 8 пациентов с ХГС, 17 со стеатозом и 6 с циррозом печени. Группа III (n = 31) включала 6 пациентов с ХГС, 19 со стеатозом и 6 с циррозом печени. Пациенты I группы получали «Гепадиф» (внутривенно 10 сут с последующим приемом по 1 капсуле 4 раза в 1 сут в течение 2 мес), II — эссенциальные фосфолипиды (внутривенно 10 сут с последующим приемом по 2 капсулы 3 раза в 1 сут в течение 2 мес), пациенты III группы — силимарин (по 70 мг 3 раза в 1 сут). Биохимическое исследование крови выполняли еженедельно в группах сравнения, УЗИ и ¹³C-МДТ — до лечения и через 2 мес терапии.

Результаты и их обсуждение

Динамика биохимических показателей в исследуемых группах представлена в табл. 2.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что благодаря лечению достоверно улучшились показатели общего билирубина во всех клинических группах. Динамика АЛТ была положительной у пациентов, получавших «Гепадиф» и эссенциальные фосфолипиды. Достоверно положительной динамики показателей АЛТ и АСТ не отмечено у пациентов, получавших в качестве гепатопротектора силимарин. Следует отметить, что нормализация биохимических показателей быстрее происходила в I группе. Что касается показателей холестаза, то во II группе динамика щелочной фосфатазы была достоверно отрицательной. Усугубление холестаза при лечении эссенциальными фосфолипидами в течение первых 3 мес отмечено и в других исследованиях [3].

По данным ¹³C-МДТ, проведенном до начала терапии, среднее значение суммарной концентрации ¹³C на 120-й минуте в I группе составило (13,78 ± 1,84) %, во II — (14,26 ± 1,72) %, в III — (13,89 ± 1,91) %. Достоверных отличий по этому показателю между группами не было (P > 0,05). Через 2 мес лечения этот показатель составил в I группе (22,7 ± 1,33) %, во II — (17,11 ± 1,87) %, в III — (16,09 ± 1,96) %. Достоверное увеличение (P < 0,05) суммарной концентрации ¹³C на 120-й минуте после лечения произошло только в группе, получавшей «Гепадиф». Причем в подгруппе с ХГС I группы восстановилась детоксикационная функция до нормы у 4 из 6 пациентов (67%), в подгруппе со стеатозом — у 15 из 19 (79%), в подгруппе с циррозом достоверное улучшение детокси-

Таблица 1. Оценка результатов ¹³C-метацетинового дыхательного теста

Суммарная концентрация ¹³ CO ₂ к 120-й минуте	Интерпретация результата
> 35%	Стимулированная функция печени
20—35%	Нормальная функция печени, МФГ 100%
10—20%	Умеренное снижение функции печени без цирротических изменений, МФГ 50—100%
2—10%	Выраженное снижение функции печени с цирротическими изменениями, МФГ 20—50%
< 2%	Тяжелое снижение функции печени с цирротическими изменениями, МФГ < 20%

Таблица 2. Изменение биохимических показателей в процессе лечения (M ± m)

Показатель	I группа («Гепадиф»)		II группа (эссенциальные фосфолипиды)		III группа (силимарин)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Билирубин, мкмоль/л	29,2 ± 2,0	16,2 ± 1,8*	28,7 ± 2,1	19,3 ± 1,8*	30,1 ± 2,1	20,5 ± 1,8*
АЛТ, ммоль/(л·ч)	1,09 ± 0,20	0,55 ± 0,12*	1,02 ± 0,19	0,56 ± 0,12*	1,06 ± 0,20	0,70 ± 0,18
АСТ, ммоль/(л·ч)	0,60 ± 0,16	0,31 ± 0,11	0,56 ± 0,16	0,34 ± 0,12	0,59 ± 0,15	0,33 ± 0,11
ГГТ, МЕ	82,5 ± 5,0	46,8 ± 3,3*	78,6 ± 5,0	82,2 ± 6,0	77,9 ± 5,1	56,4 ± 3,4
ЩФ, МЕ	330,1 ± 21,0	232 ± 12,8*	322 ± 19,7	378,2 ± 21,9*	342 ± 21,6	262 ± 18,1*
Тимоловая проба, ед.	6,2 ± 0,9	5,5 ± 0,8	6,4 ± 0,8	5,6 ± 0,8	5,9 ± 0,8	5,7 ± 0,8
Альбумин, г/л	50,3 ± 5,0	51,2 ± 5,0	52,6 ± 5,0	53,3 ± 5,0	50,9 ± 5,0	52,7 ± 5,0

Примечание. * P < 0,05.

Таблиця 3. Динаміка клінічних проявлень під впливом «Гепадіфа»

Симптом	До лікування	Через 7 сут	Через 2 міс
Общая слабость	18 (58,0)	10 (32,2)	2 (6,5)
Снижение аппетита	20 (64,5)	9 (29)	2 (6,5)
Тошнота	12 (38,7)	5 (16,1)	0
Тяжесть в подреберье	14 (45,1)	7 (22,5)	0
Желтушность	10 (32,2)	7 (22,5)	1 (3,2)
Повышение температуры тела	5 (16,1)	2 (6,5)	0

Примечание. В скобках показатели приведены в процентах.

кационной функции печени наблюдалось у 3 из 6 пациентов (50%).

Из всех препаратов, назначенных в целях восстановления функции гепатоцитов, только «Гепадиф» оказал достоверно положительное влияние на детоксикационную функцию печени.

Кроме того, в процессе лечения препаратом «Гепадиф» у пациентов отмечена хорошая динамика клинических симптомов (табл. 3).

Таким образом, комплексный гепатопротектор «Гепадиф» можно использовать для лечения пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Из всех исследованных гепатопротекторов он яв-

ляется препаратом выбора с точки зрения восстановления детоксикационной функции гепатоцитов.

Выводы

Двухмесячный курс лечения препаратом «Гепадиф» способствует достоверному улучшению биохимических показателей, положительной клинической динамике и улучшению детоксикационной функции печени.

«Гепадиф» эффективнее по сравнению как с генериками эссенциальных фосфолипидов, так и с силимарином, и его применение в комплексе лечения пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени предпочтительнее.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерол. і гепатол.— 2000.— № 2.— С. 53—55.
2. Кляритская И.Л. и др. Диагностическая ценность ¹³C-метацетинового дыхательного теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 5 (31).— С. 4—8.
3. Передерий В.Г. и др. Лечить или не лечить пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которым не показана терапия интерфероном? // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 1 (3).— С. 60—63.
4. Садыков К.Б. Клинические испытания гепадифа при хронических вирусных гепатитах В и С. Заключительный отчет.— Алматы, 2003.
5. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Связь генетических факторов с прогрессированием фиброза

печени при вирусных гепатитах В и С // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 6 (32).— С. 82—87.

6. Lieber C. Alcoholic liver disease: new insight in pathogenesis lead to new treatments // J. Hepatol.— 2000.— Vol. 32, N 1 (Suppl.).— P. 113—128.

7. Petrolati D. Festi, G. De Berardinis, L. Colaiocco-Ferrante, et al. ¹³C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 18, N 8.— P. 785—790.

8. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary system // Tent. edition.— 1997.— P. 385—400.

9. Tome S., Lucei M.R. Review article: current management of alcoholic liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— N 1, Vol. 19 (7).— P. 707—714.

10. Zhang F.K., Zhang J.Y., Jia J.D. Treatment of patients with alcoholic liver disease // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.— 2005.— N 4 (1).— P. 12—17.

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ХВОРОБАХ ПЕЧІНКИ

В.Г. Передерій, В.В. Чернявський, В.П. Шипулін

Досліджено проблему впливу гепатопротекторів на детоксикаційну функцію печінки. Підтверджено ефективність препарату «Гепадиф» у разі двомісячного застосування.

COMPARATIVE EFFICACY OF THE HEPATOPROTECTORS USE AT CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

V.G. Perederiy, V.V. Chernyavskiy, V.P. Shipulin

The investigation has been held for the effects of hepatoprotectors on the detoxification liver function. The efficacy of Hepadif has been proved in the case of the use during two months.