

ВЛИЯНИЕ ЭПИФАМИНА НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

С. С. Попов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

Поступила в редакцию 02.03.2011 г.

Аннотация. После проведения стандартного лечения больных с лекарственным поражением печени, включающего прием гепатопротекторов, улучшение общего состояния отмечалось у 66,5% больных, наблюдалось изменение в сторону нормы биохимических параметров, характеризующих тяжесть патологического процесса. Комбинированная терапия с эпифамином оказывала более благоприятное влияние на биохимические показатели, при этом общее состояние улучшалось у 78,2% пациентов с лекарственным гепатитом. Побочных эффектов при применении эпифамина на фоне базисной терапии лекарственного поражения печени не наблюдалось.

Ключевые слова: лекарственный гепатит, клиническая картина, биохимические показатели, гепатопротекторы, эпифамин.

Abstract. After carrying out of the standard treatment at patients with a drug-induced defeat of liver including hepatoprotectors, improvement of the general state took place at 66,5% of patients. Change of biochemical parameters characterizing severity of pathological process to the side of norm was observed. The combined therapy with epifamin more favorably influenced on biochemical indicators, thus the general state improved at 78,2% of patients with a drug-induced hepatitis. Side-effects at application of epifamin to base therapy of drug-induced lesion of a liver it was not observed.

Keywords: drug-induced hepatitis, clinical picture, biochemical indicators, hepatoprotectors, epifamin.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные гепатиты относятся к группе клинико — морфологических вариантов повреждения печени, причиной развития которых является применение лекарственных препаратов. Причем, побочное действие лекарств развивается при приеме адекватных доз препаратов, необходимых для лечения патологического состояния. В зависимости от структуры и состава лекарственных препаратов может наблюдаться в различной степени выраженное избыточное образование активных форм кислорода (АФК), активизация пероксидного окисления липидов (ПОЛ), денатурация белков, истощение запасов АТФ и нарушение функций митохондрий. Тяжесть лекарственного повреждения печени (ЛПП) может варьировать от минимальных изменений структуры и функций гепатоцитов до фульминантной печеночной недостаточности и цирроза печени. Поражения печени у больных туберкулезом легких свидетельствуют о высокой частоте данной патологии, развивающейся в 15—20% случаев. Следует отметить, что восприимчивость к гепатотоксическому действию противотуберкулезной полихимиотерапии продолжает уве-

личиваться с каждым годом [9]. Как правило, в данном случае токсический гепатит развивается в результате длительного приема туберкулостатических препаратов и туберкулезной интоксикации. Развитие гепатита при лечении противотуберкулезными препаратами определяется в основном генным полиморфизмом изофермента цитохрома P450 CYP2E1 [6]. В высоких дозах химиопрепараты активизируют процессы свободнорадикального окисления (СО) биосубстратов и истощают резервы антиоксидантной системы (АОС) организма. В настоящее время используется ряд препаратов, обладающих гепатопротекторным действием (эссенциальные фосфолипиды, силимарин и др.). Вместе с тем, современным подходом для улучшения эффективности терапии является применение препаратов, восстанавливающих не только липидный слой биомембран, но и нормализующих функционирование АОС и снижающих интенсивность СО биосубстратов.

В связи с вышесказанным становится актуальным поиск веществ, обладающих собственной антиоксидантной активностью и способных активизировать антиоксидантный потенциал организма. Известно, что мелатонин, секретирующийся в эпифизе и ряде экстрапинеальных тканей, обладает антиоксидантной активностью. В клини-

ческих работах также было показано, что мелатонин обладает антистрессовым и антидепрессивными свойствами. Он стабилизирует функцию эмоциогенных структур мозга и обладает непосредственным действием на церебральные структуры, связанные с организацией психической деятельности и поведения [10]. В настоящей работе на фоне проведения базисной терапии у больных с лекарственным гепатитом применялся эпифамин. Эпифамин является пептидным биорегулятором, тропным к эпиталамо-эпифизарной области. Он относится к классу цитомединов, которые обладают способностью корректировать содержание мелатонина в организме [5].

Целью работы явилась оценка клинической эффективности лечения и биохимических параметров крови у больных с лекарственным гепатитом, развивающимся на фоне комплексного приема противотуберкулезных препаратов, находящихся на базисной и комбинированной терапии с эпифамином.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В клиническое исследование было включено 49 человек с лекарственным поражением печени, развивающимся вследствие комплексного приема 4—5 противотуберкулезных препаратов (изониазид, пиразинамид, стрептомицин, рифампицин, этамбутол, микобутин), находящихся на стационарном лечении в Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н. С. Похвисневой. Среди них 31 мужчина (63%) и 18 женщин (37%). Возраст больных составлял от 21 до 75 лет: средний возраст — 44,1±6,1 года. Все пациенты были больны инфильтративным туберкулезом легких. Средняя продолжительность заболевания составляла 2,7±0,3 месяца. Диагноз лекарственного гепатита был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Из сопутствующих заболеваний регистрировались гипертоническая болезнь — у 27 больных, хронический гастрит в стадии ремиссии — у 21 больного. Критериями исключения из исследования явились: вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, сахарный диабет, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Больные были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов (25 человек) находилась на стандартном лечении гепатопротекторами (карсил, эссенциале). Вторая группа пациентов (24 человека)

дополнительно к гепатопротекторам получала эпифамин (ООО «Клиника Института биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; удостоверение качества и безопасности №103, регистрационное удостоверение № 004471.Р.643.04.2003, биологически активная добавка) по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 10—15 минут до еды в течение 7 дней. Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 52 лет с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови.

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных, находящихся на лечении в стационаре. Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Измерения артериального давления, регистрацию ЭКГ, определение размеров и относительной тупости сердца, оценку пульса, пальпацию печени осуществляли стандартными методами [1]. Показатели общего анализа крови определяли на приборе «Coulter ACT diff». Стандартные параметры биохимического анализа крови определяли на приборе «Klima 15MC». При физикальном обследовании пациентов с ЛПП оценивали основные объективные признаки заболевания, а также психо-эмоциональное состояние пациентов. Размеры и структура печени исследовалась с помощью УЗИ на приборах «Aloka SSD-500» и «Sonos 1000».

Статистическая обработка материала включала в себя использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений (M), ошибка средних значений (m), t -критерия Стьюдента) и непараметрического теста Вилкоксона с использованием прикладных программ «STATISTICA 6.0». Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

До проведения терапии у больных с лекарственным поражением печени были выражены признаки, характерные для данной патологии (табл. 1). После проведения курса традиционного лечения, включающего прием карсила и/или эссенциале, происходило улучшение общего состояния пациентов. Гепатопротекторы положительно влияли на клеточный метаболизм, регенерацию гепатоцитов и повышали детоксикационную способность печени, что могло благоприятно сказываться на самочувствии больных [3]. Полученные данные согласуются с результатами исследований, в соответствии с которыми применение силимарина, входя-

*Изменение общего состояния больных
с лекарственным гепатитом на фоне базисной терапии*

| Признаки | % от общего числа больных в 1-ой группе (n=25) | |
|--|--|---------------|
| | До лечения | После лечения |
| Желтушность кожных покровов и слизистых оболочек | 44 | 0 |
| Болезненность в правом подреберье | 56 | 16 |
| Кожный зуд | 36 | 0 |
| Снижение аппетита | 80 | 24 |
| Потеря массы тела | 80 | 80 |
| Гепатомегалия | 60 | 16 |
| Спленомегалия | 52 | 8 |
| Общая утомляемость | 100 | 48 |
| Нарушение психо-эмоционального состояния | 80 | 16 |
| Нарушение сна | 80 | 16 |

щего в состав карсила, при нарушениях функции печени позволяет достичь улучшения показателей печеночного комплекса [7]. После приема гепатопротекторов болезненность в правом подреберье снижалась у 40%, гепатомегалия — у 50%, спленомегалия — у 44% пациентов. Очевидно, под действием гепатопротекторов происходило улучшение микроциркуляции и функциональной способности гепатоцитов, что в свою очередь приводило к уменьшению воспалительного процесса в печени. Силимарин препятствует тканевому воспалению, в частности, путем ингибирования миграции нейтрофилов, купферовских клеток, синтеза лейкотриенов. Эссенциальные фосфолипиды обладают мембраностабилизирующим и гепатопротективным действием за счет непосредственного встраивания их молекул в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется их проницаемость [4, 12]. После проведения базисной терапии лекарственного гепатита происходило улучшение

психо-эмоционального состояния и сна у 64% больных по сравнению с данными до лечения. Таким образом, улучшение общего состояния при проведении терапии с применением эссенциале и/или карсила у пациентов с лекарственным гепатитом, развивающемся на фоне приема противотуберкулезных препаратов, отмечалось у 66,5% больных.

Средние значения систолического АД при поступлении пациентов 1-й группы в стационар составили 134,6 мм рт. ст., диастолического АД — 88,5 мм рт. ст. После проведения традиционной терапии наблюдалась тенденция к снижению среднего систолического АД до 128,6 мм рт. ст. Изменение среднего значения диастолического АД не наблюдалось, его показатель составил в среднем 87,8 мм рт. ст.

У больных с лекарственным поражением печени, получающих дополнительно к базисной терапии эпифамин, после окончания курса лечения наблюдалось более значительное улучшение общего состояния (табл. 2). После проведения терапии с применением гепатопротекторов и эпифамина наблюдалось улучшение психо-эмоционального состояния и сна у 74,9% больных. По-видимому, эпифамин оказывал корригирующее действие на

Влияние эпифамина на общее состояние больных
с лекарственным гепатитом на фоне базисной терапии

| Признаки | % от общего числа больных во 2-ой группе (n=24) | |
|--|---|---------------|
| | До лечения | После лечения |
| Желтушность кожных покровов и слизистых оболочек | 37,5 | 0 |
| Болезненность в правом подреберье | 58,3 | 12,6 |
| Кожный зуд | 37,5 | 8,4 |
| Снижение аппетита | 79,2 | 8,4 |
| Потеря массы тела | 70,8 | 70,8 |
| Гепатомегалия | 70,8 | 12,6 |
| Спленомегалия | 45,8 | 4,2 |
| Общая утомляемость | 100 | 16,8 |
| Нарушение психо-эмоционального состояния | 83,3 | 8,4 |
| Нарушение сна | 83,3 | 8,4 |

уровень мелатонина, обладающего антидепрессивным и снотворным эффектами [11]. Болезненность в правом подреберье и гепатомегалия уменьшались при терапии, включающей гепатопротекторы и эпифамин, у 45,7 % и 58,2 % пациентов соответственно, спленомегалии после проведенного лечения не наблюдалось. Как показали результаты лечения, положительный клинический эффект при применении комбинированной терапии с эпифамином, проводимой при лекарственном поражении печени, наблюдался у 78,2 % больных, что выше, чем в первой группе пациентов, получавших только гепатопротекторы.

Во второй группе больных лекарственным гепатитом средние значения систолического АД составляли 134,2 мм рт. ст., диастолического АД — 83,3 мм рт. ст. При проведении комбинированной терапии с эпифамином значительных отличий в изменении АД между группами больных не отмечалось. Так, после лечения с эпифамином средние значения систолического АД были 131,4 мм рт. ст., диастолического АД — 79,9 мм рт. ст.

По данным электрокардиографического исследования у больных первой и второй групп отмечались патологические изменения в миокарде: гипертрофия миокарда левых отделов сердца

(36,8 %), нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса (15,8 %). Существенных изменений показателей электрокардиографического исследования у пациентов обеих групп после лечения не наблюдалось.

Показатели общего анализа крови свидетельствовали, что при лекарственном поражении печени происходило увеличение скорости оседания эритроцитов, а уровень лейкоцитов достигал верхней границы нормы. При проведении традиционного лечения происходило уменьшение скорости оседания эритроцитов на 20,5 %, для содержания лейкоцитов была характерна тенденция к росту. Во второй группе пациентов с лекарственным поражением печени на фоне проведения базисной терапии с эпифамином наблюдалось также снижение скорости оседания эритроцитов, но в более значительной степени (на 38,3 % ($p < 0,05$)) по сравнению с контрольным уровнем. Средний уровень лейкоцитов у пациентов снижался на 20 % ($p < 0,05$) по сравнению с данными, полученными до лечения. Если суммировать данные лабораторных исследований, то можно констатировать снижение активности воспалительного процесса, причем в основном у тех пациентов, у которых до начала лечения имели место достаточно выраженные признаки его

Биохимические показатели крови пациентов контрольной группы, при лекарственном гепатите после стандартного лечения и при комбинированной терапии с эпифамином

| Показатели | Единицы измерения | Контрольная группа (n=65) | 1-ая группа (стандартное лечение; n=25) | | 2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=24) | |
|----------------|-------------------|---------------------------|---|---------------|--|---------------|
| | | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| глюкоза | ммоль/л | 4,8±0,8 | 4,8±0,3 | 4,7±0,2 | 4,8±0,5 | 4,5±0,8 |
| альбумин | г/л | 35—50 | 41,7±2,1 | 8,7± 1,7 | 40,3±1,9 | 41,2±2,3 |
| мочевина | ммоль/л | 2,5—8,3 | 5,2± 0,9 | 3,9± 0,3 | 5,4±0,4 | 4,0±0,2 |
| β-липопротеиды | ммоль/л | 1,7—4,5 | 4,1± 0,2 | 3,4± 0,3 | 4,3±0,3 | 3,3±0,3 |
| холестерин | ммоль/л | 4,1±0,2 | 4,34±0,4 | 3,9±0,1 | 4,9±0,2 | 4,2±0,3 |

активности. Очевидно, эти изменения могли быть связаны с тем, что эпифамин обладает не только антиоксидантной активностью, но также может за счет коррекции уровня мелатонина стимулировать функции иммунной системы, в частности, выработку цитокинов и интерферона, что могло позитивно влиять на процессы воспаления при лекарственном поражении печени [8]. При оценке изменений содержания альбумина и мочевины во всех группах значительных различий выявлено не было (табл. 3). В первой группе пациентов, находящихся на стандартном лечении, включающем гепатопротекторы, происходило уменьшение уровня β-липопротеидов и холестерина на 17,1% ($p < 0,05$) и 9,3% соответственно. Из литературных данных известно, что силимарин, являющийся основным компонентом карсила, обладает положительным действием при дислипидемии [7]. Во второй группе больных после комбинированной терапии с эпифамином проис-

ходило уменьшение содержания β-липопротеидов на 23,3% ($p < 0,05$) и холестерина на 14,3% по сравнению с результатами до лечения. По-видимому, комбинированная терапия с эпифамином положительно влияла на липидный обмен. Известно, что мелатонин уменьшает содержание липопротеидов низкой плотности и вызывает снижение индекса атерогенности, а также ингибирует действие оксида азота, занимающего ведущее место в патогенезе атеросклероза [2, 13].

Состояние функции печени у больных первой и второй групп до лечения по сравнению с контрольной группой характеризовалось возрастанием уровня активности АлАт в 1,8 и 2,1 ($p < 0,05$) раза соответственно по сравнению с верхней границей нормы (189 ммоль (с.л.)). Для уровня АсАт также было характерно увеличение: в 1-ой группе — в 1,5 раза, во 2-ой группе — в 1,6 раза по сравнению с верхней границей нормы (125 ммоль (с.л.)). Дан-

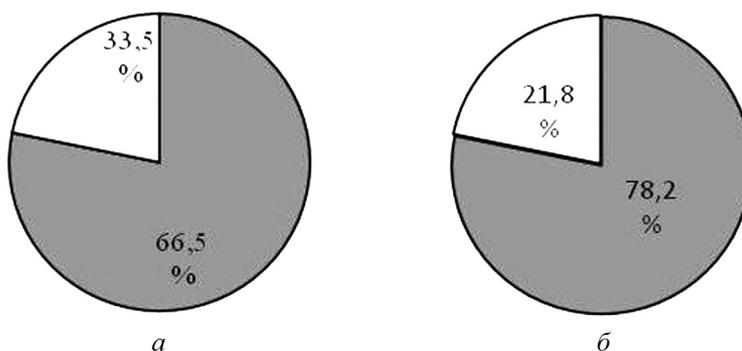


Рис. 1. Улучшение общего состояния больных с лекарственным гепатитом при применении базисного лечения (а) и комбинированной терапии с эпифамином (б) — доля больных с положительной динамикой клинической картины после лечения

Печеночные пробы в крови пациентов при лекарственном гепатите после стандартного лечения и при комбинированной терапии с эпифамином

| Показатель | Единицы измерения | 1-ая группа (стандартное лечение; n=25) | | 2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=24) | |
|-----------------|-------------------|---|---------------|--|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| АлАт | нмоль(с.л.) | 334,7±17,6 | 151,8±15,2 | 437,7±18,7 | 185,5±14,9 |
| АсАт | нмоль(с.л.) | 185,6±9,6 | 109,9±10,3 | 207,6±8,1 | 108,5±10,2 |
| Общий билирубин | мкмоль/л | 13,1±3,2 | 8,4±2,8 | 17,3±2,9 | 9,4±3,2 |
| Тимоловая проба | Ед. | 4,3±0,5 | 3,3±0,2 | 4,6±0,3 | 3,2±0,4 |

ные биохимические показатели подтверждают, что на фоне приема противотуберкулезных препаратов у больных происходило нарушение метаболизма и повреждение гепатоцитов, что сопровождалось цитолизом клеток и выходом в кровь аминотрансфераз. После стандартного лечения гепатопротекторами происходило уменьшение активности АлАт и АсАт в 2,2 и 1,7 ($p < 0,05$) раза соответственно. Во второй группе пациентов, принимавших помимо гепатопротекторов эпифамин, происходило уменьшение уровня АлАт и АсАт в 2,3 и 1,9 ($p < 0,05$) раза соответственно. Тимоловая проба у больных обеих групп перед лечением была выше верхней границы нормы в среднем на 10% (норма 0—4 ед.). После проведения стандартного лечения в 1-ой группе пациентов происходило уменьшение данного показателя на 23%, во 2-ой группе больных, находящихся на комбинированном лечении с эпифамином — на 31% ($p < 0,05$). Изменения содержания билирубина в крови больных всех групп имели ту же тенденцию (табл. 4). Таким образом, включение в стандартную терапию эпифамина усиливало гепатопротекторное действие, по-видимому, за счет антиоксидантного и иммуномодулирующего эффекта мелатонина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение комбинированной терапии, включающей эпифамин, у больных с лекарственным гепатитом оказывало благоприятное влияние на общее состояние пациентов, показатели общего, биохимического анализов крови, печеночные пробы, характеризующие активность воспалительного процесса, степень выраженности цитолитического повреждения клеток печени. Вероятно, за счет своей антиоксидантной активности эпифамин усиливал гепатопротекторное и анти-

кислительное действие стандартной терапии. Побочных эффектов при применении эпифамина на фоне базисной терапии лекарственного поражения печени выявлено не было.

Работа поддержана «Грантом Президента РФ» для молодых ученых № МК-3133.2011.7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ивашкин В. Т.* Пропедевтика внутренних болезней / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин — Москва. — МЕДпресс-информ, 2003. — 176 с.
2. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности / Н. К. Зенков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1996. — №10. — С. 399—402.
3. *Калинин А. В.* Эссенциале Н — опыт применения препарата при алкогольной болезни печени / А. В. Калинин // Consilium medicum, экстр. выпуск. — 2001. — С. 6—8.
4. *Ушкалова Е. А.* Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине / Е. А. Ушкалова // Фарматека. — 2003. — Т. 73, №10. — С. 10—15.
5. *Хавинсон В. Х.* Влияние эпиталамина на свободнорадикальные процессы у человека и животных / В. Х. Хавинсон, В. Г. Морозов, В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. — 1999. — Вып.3. — С. 133—142.
6. Combined Real-Time PCR and rpoB Gene Pyrosequencing for Rapid Identification of Mycobacterium tuberculosis and Determination of Rifampin Resistance Directly in Clinical Specimens / T. A. Halse [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2010. — Vol. 48. — P. 1182—1188.
7. *Fraschini F.* Pharmacology of silymarin / F. Fraschini, G. Demartini, D. Esposti // Clin. Drug Invest. — 2002. — Vol. 22, №1. — P. 51—65.
8. *Guerrero J. M.* Melatonin-immune system relationships / J. M. Guerrero, R. J. Reiter // Curr. Top. Med. Chem. — 2002. — Vol.2, №2. — P. 167—179.
9. *Nagayama N.* Seasonality in various forms of tuberculosis / N. Nagayama, M. Ohmori // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006. — Vol. 10. — P. 1117—1122.

10. Neuroendocrinology of melatonin in reproduction: recent developments / S. F. Pang [et al.] // *J.Chem.Neuroanat.* — 1998. — Vol.14. — P.157—166.

11. *Pacchierotti C.* Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. / *C. Pacchierotti, S. Iapichino, L. Bossini* // *Front. Neuroendocrinol.* — 2001. — Vol. 22, № 1. — P.18—32.

12. Phosphatidyleholine protects against fibrosis and cirrosis in the baboon / *C. S. Lieber* [et al.] // *Gastroenterology.* — 1994. — V. 106. — P. 152—159.

13. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis / *B. S. Oemar* [et al.] // *Circulation.* — 1998. — V. 97. — P. 2494—2498.

Попов Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра эндокринологии, Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко; тел.: (473) 22530413

Popov Sergey S. — candidate of medical sciences, assistant, Endocrinology department, Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy; tel.: (473) 22530413