

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ И ПРИМЕНЕНИИ ЭПИФАМИНА НА ФОНЕ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

С. С. Попов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Поступила в редакцию 01.02.2012 г.

Аннотация. После проведения базисного лечения больных с хроническим алкогольным гепатитом улучшение общего состояния отмечалось у 56,2% 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 60,8% пациентов. Побочных эффектов при применении эпифамина на фоне базисной терапии хронического алкогольного гепатита не наблюдалось.

Ключевые слова: хронический алкогольный гепатит, клиническая картина, биохимические показатели, эпифамин.

Abstract. After carrying out of the basic treatment at patients with a chronic alcoholic hepatitis, improvement of the general state took place at 56,2 % 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 60,8% of patients. Side-effects at application of epifamin to base therapy of alcohol-induced lesion of a liver it was not observed.

Key words: chronic alcoholic hepatitis, clinical picture, biochemical indicators, epifamin.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно имеющимся данным, в России около 10 млн. больных хроническим алкоголизмом. При этом алкогольная болезнь печени развивается в 12–20% случаев. В то же время 80% летальных исходов связаны с избыточным употреблением алкоголя и его токсичных суррогатов, приводящих к тяжелой соматической патологии. Избыточное употребление алкоголя приводит к уменьшению активности митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования, к усилению процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ), что способствует разрушению гепатоцитов. Процессам свободнорадикального окисления (СО) биомолекул противостоит антиоксидантная система (АОС) организма. Имеются данные об антиоксидантных свойствах гормона эпифиза и экстрапинеальных тканей

- мелатонина [1]. Известно, что мелатонин играет роль регулятора многих физиологических функций: участвует в формировании суточных биоритмов, торможении некоторых функций гипофиза, регуляции иммунных реакций, оказывает снотворный и седативный эффекты [2]. В связи с этим приобретает актуальность исследование возможности применения в антиоксидантной терапии хронического алкогольного гепатита (ХАГ) препарата, корригирующего уровень эндогенного мелатонина - эпифамина. Препарат эпифамин – пептидный биорегулятор, тропный к эпителио-эпифизарной области, он относится к классу цитомединов, способных обеспечивать и стимулировать коррекцию содержания мелатонина в организме. Данный препарат участвует в регуляции эндокринного баланса, увеличивает синтез и секрецию мелатонина, оказывает положительное действие на иммунную систему, нормализует жировой и углеводный обмен [3].

Целью работы явилась оценка клинической эффективности лечения и анализ биохимических параметров крови у больных с хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ) в стадии обострения при проведении базисной и комбинированной терапии с эпифамином.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В клиническое исследование было включено 50 человек с алкогольным поражением печени, развивающемся вследствие хронического употребления алкоголя, все пациенты были мужского пола. Возраст больных составлял от 22 до 70 лет: средний возраст – $41,4 \pm 7,2$ года. Все пациенты были больны синдромом алкогольной зависимости. Средняя продолжительность заболевания составляла $2,2 \pm 0,4$ месяца. Диагноз алкогольного гепатита был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались следующие: хронический гастрит – у 36 больных (50%), гипертоническая болезнь – у 22 больных (30,5%).

Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц с нормальными показателями общего, биохимического анализов крови.

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 (28 человек) находилась на базисном лечении: полный отказ от приема алкоголя, стол № 5, раствор NaCl 0,9% и раствор витамина B₁ (10 мл внутривенно), раствор рибоксина (10 мл внутривенно), раствор витамина B₆ (4 мл внутримышечно), раствор реланиума (4 мл внутривенно), гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина 35 мг) по 2 таблетки 3 раза в день во время еды, эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды 300 мг) по 2 таблетки 3 раза в день, в течение 10 дней. Вторая группа пациентов

(22 человека) дополнительно к базисной терапии получала эпифамин (ООО «Клиника Института биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; удостоверение качества и безопасности №103, регистрационное удостоверение № 004471.P.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.

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.

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных, находящихся на лечении в стационаре. Измерения артериального давления, регистрацию ЭКГ, определение размеров и относительной тупости сердца, оценку пульса, пальпацию печени осуществляли стандартными методами. Показатели общего анализа крови определяли на приборе «Coulter ACT diff». Стандартные параметры биохимического анализа крови определяли на приборе «Klima 15МС». При физикальном обследовании пациентов с ХАГ 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». Работа одобрена этическим комитетом ВГМА им Н.Н. Бурденко.

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.

После базисного лечения происходило улучшение такого клинического признака, как общая утомляемость, у 82,1% больных.

Диспепсические расстройства, включающие тошноту, отрыжку, рвоту, диарею, исчезали у 46,4% пациентов по сравнению с данными, полученными до лечения. Такие клинические признаки, как желтушность кожных покровов и кожный зуд, возникающие в результате повышения уровня общего билирубина, не наблюдались после базисного лечения, включающего карсил и/или эссенциале, у 57,1% и 57,0% больных, соответственно. Болезненность в правом подреберье уменьшалась у 50% пациентов по сравнению с данными, полученными до проведения лечения. Очевидно, силимарин, являющийся основным компонентом карсила, способствовал стабилизации мембран гепатоцитов. Это согласуется с данными, в соответствии с которыми силимарин может тормозить действие фосфодиэстеразы, способствуя замедлению распада цАМФ и уменьшению концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах, что снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз. Метаболическое действие силимарина состоит также в стимуляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Имеются сведения, что силимарин может стимулировать РНК-полимеразу I в клеточном ядре и активировать транскрипцию и скорость синтеза РНК, а, следовательно, и белка, в клетках печени [4]. Эссенциальные препараты способствуют активации, расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, обеспечивая повышение ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Эссенциальные фосфолипиды, как известно, способны нейтрализовать нитриты и продукты пероксидного окисления липидов. Очевидно, это может приводить к улучшению клинической картины при алкогольном поражении печени [1].

Такой клинический симптом, как гепатомегалия после базисного лечения гепатопротекторами не изменялся, что связано с хроническим течением алкогольного гепатита. Субфебрильная температура уменьшалась у

42,8% больных. Покраснение ладоней после базисного лечения изменялось незначительно. По-видимому, при стандартной терапии не происходило существенного исчезновения артериовенозных анастомозов, приводящих к проявлению данного клинического симптома. Тремор пальцев рук, развивающийся в результате повышения активности нервной системы и приводящий к повторяющимся сокращениям и расслаблениям мышц, исчезал у 50% пациентов, что связано с временным прекращением употребления алкоголя и восстановлением работы нервной системы. Проявление таких клинических признаков, как нарушение поведения, памяти и внимания, сна снижалось у 71,2%, 53,5% и 82,1% больных соответственно, по сравнению с результатами, полученными до лечения. Это свидетельствует об уменьшении выраженности абстинентного синдрома после проведения стандартного лечения, включающего прием

Таблица 1
Изменение общего состояния больных с хроническим алкогольным гепатитом на фоне базисного лечения

Клинические симптомы	1-ая группа (n=28)	
	До лечения	После лечения
Объективные признаки		
Болезненность в правом подреберье	85,7	35,7
Диспепсия	64,3	17,9
Пожелтение кожных покровов и слизистых оболочек	64,3	7,2
Кожный зуд	67,8	10,8
Гепатомегалия	92,6	92,6
Субфебрильная температура	46,4	3,6
Покраснение ладоней	60,7	53,6
Тремор пальцев рук	92,6	42,6
Субъективные признаки		
Общая утомляемость	100	17,9
Нарушение поведения	92,6	21,4
Нарушение памяти и внимания	71,4	17,9
Нарушение сна	96,4	14,3

не только гепатопротекторов, но и седативную и метаболическую терапию. Таким образом, после базисной терапии общая клиническая эффективность составила 56,2%

В первой группе больных ХАГ до лечения средние значения систолического АД составляли 145,6 мм рт. ст., диастолического АД – 91,5 мм рт. ст. При проведении стандартной терапии гепатопротекторами и блокаторами ангиотензин-превращающего фермента и/или β -адреноблокаторами происходило снижение артериального давления. Так, после лечения средние значения систолического АД были 134,4 мм рт. ст., диастолического АД – 79,4 мм рт. ст. (во всех случаях $p > 0,05$). Число сердечных сокращений при поступлении пациентов в стационар составляло в среднем 92,2 ударов в минуту, после проведения терапии наблюдалось уменьшение клинического показателя до 78,9 ударов в минуту. Используемые препараты благоприятно влияли на артериальное давление и сердечную деятельность у больных с алкогольным гепатитом за счет своих гипотензивных эффектов.

Из результатов, представленных в табл. 2, видно, что после комбинированного лечения с эпифамином происходило уменьшение общей утомляемости у 90% больных. Диспепсические расстройства исчезали у 50% пациентов по сравнению с данными, полученными до лечения. Клинические признаки – желтушность кожных покровов и кожный зуд, снижались после приема гепатопротекторов и эпифамина у 55% и 50% больных соответственно. Болезненность в правом подреберье уменьшалась у 60% пациентов по сравнению с данными, полученными до лечения. Такие клинические симптомы, как снижение массы тела, увеличение печени и селезенки после проведенного комбинированного лечения не изменялись, что связано с хроническим течением алкогольного гепатита и глубокими нарушениями метаболизма. Субфебрильная температура уменьшалась у 40% больных. По-видимому, эпифамин, в свою очередь, корригировал уровень мелатонина, обладающего выраженными антиокислительными свойствами, что усиливало антиоксидантную

систему организма и благоприятно влияло на течение воспалительного процесса при алкогольном гепатите. Такой клинический признак, как покраснение ладоней, после комбинированного лечения с эпифамином изменялся незначительно (на 10%). Тремор пальцев рук исчезал у 60% пациентов, что вероятно, связано с позитивным действием эпифамина на деятельность нервной системы. Проявление таких клинических признаков, как нарушение поведения, памяти и внимания, сна снижалось у 60%, 75% и 90% больных соответственно, по сравнению с результатами, полученными до лечения. По-видимому, стимуляция секреции и синтеза мелатонина усиливала действие седативных препаратов при абстинентном синдроме. Следует отметить, что мелатонин обладает выраженным снотворным и антидепрессивным действием [5]. Таким образом, после комбинированной те-

Таблица 2

Влияние эпифамина на общее состояние больных с хроническим алкогольным гепатитом на фоне базисной терапии

Клинические симптомы	2-ая группа (базисное лечение + эпифамин; n=20)	
	До лечения	После лечения
Объективные признаки		
Болезненность в правом подреберье	85	25
Диспепсия	65	15
Пожелтение кожных покровов и слизистых оболочек	65	10
Кожный зуд	60	10
Гепатомегалия	90	90
Субфебрильная температура	45	5
Покраснение ладоней	60	50
Тремор пальцев рук	90	30
Субъективные признаки		
Общая утомляемость	100	10
Нарушение поведения	90	15
Нарушение памяти и внимания	70	10
Нарушение сна	95	5

рапии с эпифамином общая клиническая эффективность лечения больных хроническим алкогольным гепатитом составила 60,8%.

Во второй группе больных с ХАГ до проведения лечения средние значения систолического АД составляли 141,4 мм рт. ст., диастолического АД – 91,4 мм рт. ст. При проведении комбинированной терапии гепатопротекторами, блокаторами ангиотензинпревращающего фермента и/или β -адреноблокаторами и эпифамином происходило снижение артериального давления. Так, после лечения средние значения систолического АД были 130,1 мм рт. ст., диастолического АД – 85,2 мм рт. ст. Число сердечных сокращений при поступлении пациентов в стационар составляло в среднем 94,6 удара в минуту, после проведения данной терапии наблюдалось уменьшение клинического показателя до 80,3 ударов в минуту. Существенных различий в показателях АД и числа сердечных сокращений после проведения комбинированной терапии с эпифамином по сравнению со стандартным лечением не наблюдалось.

По данным электрокардиографического исследования у больных первой и второй групп отмечались патологические изменения в миокарде: гипертрофия миокарда левых отделов сердца (45,7%), нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса (19,2%). Существенных изменений показателей электрокардиографического исследования у пациентов всех групп после проведенного лечения и не наблюдалось.

Оценка показателей общего анализа крови существенных различий при проведении стандартного лечения и комбинированной терапии с эпифамином при ХАГ не выявила. Состав нейтрофилов соответствовал верхней границе нормы, что характеризовало тяжесть процесса при алкогольном гепатите. Однако, после проведения как базисного лечения, так и комбинированного лечения с эпифамином значительных изменений показателей не наблюдалось.

При оценке биохимического анализа крови в обеих группах не было отмечено существенных различий в изменении уровня глюкозы.

В первой группе пациентов, находящихся на базисном лечении, происходило уменьшение уровня β -липопротеидов и холестерина на 8,4 % и 6,0 % соответственно. Таким образом, под действием стандартной терапии происходило незначительное снижение параметров липидного обмена. Из литературных данных известно, что карсил обладает положительным действием при дислипидемии [6]. Во второй группе больных после комбинированной терапии с эпифамином происходило уменьшение содержания β -липопротеидов на 14,3% и холестерина на 11,8% 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 снижает индекс атерогенности, а также ингибирует действие оксида азота, который занимает ведущее место в патогенезе атеросклероза [7-9].

Уровень содержания мочевины у больных с алкогольным гепатитом во всех группах был выше нормы в среднем на 32,6 % по сравнению с верхней границей нормы (64 ммоль/л). Это связано с повышением уровня аммиака при алкогольном гепатите и, как следствие, увеличением уровня мочевины в крови. После проведения базисного лечения данный показатель снижался незначительно на 3,3%. После комбинированного лечения с эпифамином уровень мочевины в крови уменьшался на 12,1 % по сравнению с данными, полученными до лечения. Нельзя исключить, что мелатонин, коррекция уровня которого происходила под действием данного препарата, проявлял в данном случае гипоазотемическое действие, что проявлялось в снижении содержания мочевины в сыворотке крови больных.

Состояние функции печени у больных первой и второй групп до лечения по сравнению с контрольной группой характеризовалось возрастанием уровня активности АлАт в среднем в 1,3 ($p < 0,05$) раза по сравнению с верхней границей нормы (189 ммоль(с.л.)) (табл. 3). Для активности АсАт также было характерно увеличение в обеих группах боль-

ных в среднем в 1,2 раза по сравнению с верхней границей нормы (125 нмоль(с.л.)). Данные биохимические показатели подтверждают, что при алкогольном поражении печени у больных происходило нарушение метаболизма и повреждение гепатоцитов, что сопровождалось цитолизом клеток и выходом в кровь аминотрансфераз. После стандартного лечения в первой группе больных, находящихся на базисной терапии, происходило уменьшение активности АлАт и АсАт в 1,5 ($p<0,05$) и 1,4 ($p<0,05$) раза соответственно. Данные показатели подтверждают гепатопротекторное действие карсила, эссенциальных и метаболических препаратов. Во второй группе пациентов, находящихся на комбинированной терапии с использованием эпифамина, происходили более выраженные изменения аминотрансфераз: уровень АлАт уменьшался в 1,7 ($p<0,05$) раза, а уровень АсАт ($p<0,05$) в 1,5 раза. Тимоловая проба в сыворотке крови у больных всех групп была выше в среднем на 5% перед лечением (норма 0-4 ед.). После проведения стандартного лечения в 1-ой группе пациентов происходило уменьшение тимоловой пробы на 17,1%, во 2-ой группе больных, находящихся на комбинированном лечении с эпифамином, – на 26,2%.

Содержание общего билирубина в сыворотке крови больных в обеих группах было в среднем повышено в 1,4 раза ($p<0,05$) по сравнению с нормой. После проведения

стандартного лечения уровень общего билирубина уменьшался в 1,5 ($p<0,05$) раза, при комбинированной терапии с эпифамином – в 1,6 ($p<0,05$) раза, по сравнению с результатами, полученными до лечения. Таким образом, включение в базисную терапию эпифамина, корригирующего уровень мелатонина в организме, усиливало гепатопротекторное действие, по-видимому, за счет антиоксидантного и иммуностимулирующего эффекта данного гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение комбинированной терапии, включающей эпифамин, у больных с алкогольным поражением печени оказывало благоприятное влияние на общее состояние пациентов, показатели общего, биохимического анализов крови, печеночные пробы, характеризующие степень выраженности цитолитического повреждения клеток печени, нарушение печеночно-почечной функции. Вероятно, за счет своей антиоксидантной активности мелатонин, коррекция содержания которого происходила после приема эпифамина, усиливал гепатопротекторное и антиокислительное действие базисной терапии. При исследовании влияния эпифамина на нарушения сердечно-сосудистой системы в течение времени клинического исследования различий не наблюдалось. Побочных эффектов при применении эпифамина

Таблица 3

Влияние эпифамина на показатели функционирования печени в крови у больных с хроническим алкогольным гепатитом на фоне базисной терапии

Показатель	Единицы измерения	Контрольная группа (норма) (n=27)	1-ая группа (базисное лечение; n=28)		2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=20)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АлАт	нмоль (с.л.)	95,9±13,7	241,6±19,3	161,8± 16,2	239,4±16,9	145,5±16,8
АсАт	нЖХММЛЬ (с.л.)	52,5±7,3	151,6±10,8	108,9±11,1	147,4±9,3	99,1±11,4
Общий билирубин	мкмоль/л	9,6±2,7 (8.5-20.5)	26,9±6,2	18,4±2,8	23,9±3,8	15,5±4,5
Тимоловая проба	Ед.	2,5±0,4	4,1±0,6	3,4±0,3	4,2±0,4	3,1±0,3

на на фоне базисной терапии алкогольного поражения печени выявлено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mi L.J. Attenuation of alcohol-induced apoptosis of hepatocytes in rat livers by poly-enylphosphatidylcholine (PPC) / L.J. Mi, K.M. Mak, C.S. Lieber // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2000. — V. 24, №2. — P. 20712.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / В.Н. Анисимов, И.М. Кветной, Ф.И. Комаров. — М.: Советский спорт, 2000. — 184 с.
3. Анисимов В.Н. Антиоксидантная роль эпиталамина и мелатонина / В.Н. Анисимов, А.В. Арутюнов, В.Х. Хавинсон. — СПб.: Наука, 1996. — С. 15.
4. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С.В. Оковитый // *Фарминдекс Практик, Гепатология.* — 2002. — Вып.3.— С. 34-42.
5. Yu H.S. Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications / H.S. Yu, R.Y. Reiter // *Broca Raton.* — 1993. — P. 572–583.
6. Fraschini F. Pharmacology of silymarin / F. Fraschini, G. Demartini, D. Esposti // *Clin. Drug Invest.* — 2002. — Vol. 22, №1. — P. 51-65.
7. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности / Н.К. Зенков [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 1996. — №10. — С.399-402.
8. Cooke J.P. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis / J.P. Cooke // *West J. Med.* — 1996. — V. 164. — P. 419-424.
9. 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; доцент кафедры эндокринологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко; e-mail: popov-endo@mail.ru

Popov Sergey S. — the Candidate of medical sciences, the Associate professor of Endocrinology of the Voronezh State Medical academy of a name N. N. Burdenko; e-mail: popov-endo@mail.ru