

МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И ВИТАМИНОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

И.И. Дегтярева, Н.Н. Козачок, А.И. Ткачук, И.Н. Скрыпник

Украинская военно-медицинская академия, Киев

Украинская стоматологическая академия, Полтава

Ключевые слова: резистентность гепатоцитов, антиоксидантная функция печени, хронический гепатит, цирроз, жировая дистрофия.

В связи с неуклонным ростом частоты заболеваний гепатобилиарной системы, характеризующимся прогрессирующим течением и неблагоприятным медико-социальным прогнозом, велика актуальность вопросов оптимизации базисной фармакотерапии при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП).

Гепатопротекторы — группа лекарственных средств с различными механизмами действия, направленными на нормализацию функциональной активности печени, потенцирование репаративно-регенераторных процессов, восстановление гомеостаза и повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов.

К гепатопротекторам относятся следующие лекарственные средства:

- препараты биофлавоноидной природы — на основе расторопши пятнистой (легалон, карсил, гепарсил), куркумы длинной, артишока полевого (хофитол, холивер), гороха посевного, ольхи клейкой;
- препараты фосфатидилхолина (эссенциале Н, ливолин форте, липин, лиолив, лецитин);
- донаторы тиоловых соединений — адиметеонин (гептрал);
- препараты, содержащие природные аминокислоты (цитрагинин, гепа-мерц, бетаин-цитрат, орнице-тил, глутаргин);
- препараты уродезоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан);
- синтетические гепатопротекторы (антраль, тиотриазолин, тиоктацид);
- препараты животного происхождения (сирепар, витогепат — из-за недостаточной очистки в настоящее время практически не применяются);
- препараты с опосредованным гепатопротекторным эффектом (лактuloза, витамины);
- гомеопатические средства (галстена);
- другие.

В ряде исследований рассматривается роль повреждающего действия свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе ХДЗП, а также обоснована возможность применения при них препаратов антиоксидантного

действия. Среди прямых классических антиоксидантов выделяют ферментные и неферментные защитные системы: супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу, витамины Е и С. К непрямым антиоксидантам относятся витамины группы В, ионы меди, железа, каротины, каротиноиды, которые стимулируют белковосинтетические и энергетические процессы, окислительное фосфорилирование в митохондриях гепатоцитов, утраивают гипоксию, оказывают иммуномодулирующее действие [18, 35].

Установление факта дестабилизации мембран гепатоцитов, а также роли процессов ПОЛ в патогенезе ХДЗП диктует необходимость в введении в организм экзогенных фосфолипидов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, которые способны восстанавливать структуру и функции клеточных мембран, а также модулировать энзимный ответ [13, 14, 21].

Фосфолипиды играют одну из ключевых ролей в метаболической организации структуры и функций клеток и организма в целом. Прежде всего именно фосфотидилхолин (лецитин) является основным компонентом клеточных и субклеточных мембран.

Ряд ферментов клеточной мембраны, в частности гистаминзависимая и независимая аденилатцеклаза внутренней мембраны (кrist) митохондрий (цитохром оксидаза, сукцинат дегидрогеназа), активируются фосфолипидами. Фосфолипиды активируют также ферменты: триглицеридлипопротеин липаза, холестерол ацилтрансфераза (А.С. Свинцицкий и соавт., 2003).

Особенностью эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) является то, что они активнее лецитина. Кроме того, ЭФЛ стимулирует синтез эндогенных простагландинов в гепатоците, а, как известно, последние ответственны за регуляцию основных функций печеночной клетки (И.И. Дегтярева, 2000—2003). Это еще раз определяет необходимость применения препаратов ЭФЛ, при хронических гепатитах и циррозах печени.

Основными действующими веществами фосфолипидных препаратов (эссенциале Н, ливолин) являются эссенциальные фосфолипиды (субстанция ЭФЛ).

Главные компоненты ЭФЛ — это полиненасыщенные жирные кислоты: линолевая, линоленовая, олеиновая, а также фосфатидилхолин. В молекуле фосфатидилхолина одна из трех гидроксильных групп глицерина связана с фосфорной кислотой, которая посредством эфирной связи соединена с холином. За счет радикалов жирных кислот проявляется гидрофобность молекул фосфолипидов, а благодаря отрицательному заряду холина — гидрофильность. Полярными группами молекулы фосфолипидов ориентированы наружу, а липофильными — внутрь бимерного слоя. Пространственная конфигурация полиненасыщенных жирных кислот обуславливает оптимальную для трансмембранного обмена веществ упаковочную плотность фосфолипидной структуры [30]. Таким образом, препараты ЭФЛ являются мембранотропными. В механизме их гепатопротекторного действия важная роль принадлежит заместительному эффекту. Основываясь на разнообразных экспериментальных данных, суммирующих результаты применения ЭФЛ при ХДЗП, спектр активности ЭФЛ можно представить в следующем виде: восстановление целостности мембран гепатоцитов, воссоздание структуры мембран, нормализация метаболического потенциала, активация мембранных фосфолипидзависимых ферментов, повышение детоксикационного экскреторного потенциала, антифибротические эффекты, метаболизм липидов в процессе синтеза липопротеинов в печени [10, 14, 30].

Под влиянием фосфолипидных препаратов у больных хроническими токсическими и вирусными гепатитами повышалась детоксикационная функция печени, о чем судили по активности аргиназы крови, а также возрастала резистентность гепатоцитов, о чем свидетельствуют уменьшение концентрации МДА и активация системы антиоксидантной защиты — увеличение активности СОД крови [7, 14—16].

Эссенциале форте Н содержат соответственно 250 и 300 мг ЭФЛ без комплекса витаминов, что позволяет нивелировать риск развития гипervитаминоза, аллергических реакций при длительном (до 6 мес) назначении его в адекватных терапевтических дозах.

Ливолин форте — комплексный препарат, содержащий 300 мг эссенциальных фосфолипидов, витамины группы В и витамин Е в лечебных дозах. Поэтому его назначают не более чем на 1—2 мес во избежание развития гипervитаминоза.

Препараты ЭФЛ применяют в основном при алкогольных, токсических, радиационных, вирусных гепатитах и циррозе печени в сочетании с противовирусной терапией и без нее, если такая не показана (при низкой активности процесса). Кроме того, эти препараты следует назначать на фоне длительного приема туберкулостатиков, антибиотиков, кардиологических средств, поскольку они снижают детоксикационную функцию печени, приводят к уменьшению резистентности гепатоцитов и повреждению органа.

Липин является препаратом для парентерального применения, который представляет собой лиофилизированный яичный фосфатидилхолин в липосомальной форме. Используют его в виде суспензии в изотоническом растворе натрия хлорида с образованием при этом однослойных липосом, в связи с чем его можно рассматривать и как липосомальный, и

как фосфолипидный препарат. В ряде исследований доказаны антигипоксический, антиоксидантный, детоксикационный, противовоспалительный, кардиопротекторный эффекты препарата [27].

Гепатопротектор лиолив относится к классу мембранолипосомальных препаратов. Это композиция мембранного фосфолипида (липид) и координационного соединения алюминия с мефенамовой кислотой (антраль). Гепатопротекторный эффект реализуется за счет ингибирования процессов ПОЛ, стабилизации мембранных структур гепатоцитов, активизации функции детоксикации и репаративных процессов в печени. Наряду с гепатопротекторным эффектом проявляется его пролонгированное противовоспалительное действие [32, 33].

Недавно на украинском и российском фармацевтических рынках появился новый относительно недорогой гепатопротектор — ливолин форте. В его состав входят эссенциальные фосфолипиды — высокоочищенная фракция фосфатидилхолина, изолированного из бобов сои. Несмотря на схожесть по химическому строению с эндогенным фосфатидилхолином, эссенциальные фосфолипиды, входящие в состав ливолина форте, отличаются от него очень высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Именно обогащение полиненасыщенными жирными кислотами позволяет сохранить большую часть препарата в двенадцатиперстной кишке от действия фосфолипазы А2, которая расщепляет лецитин оболочек клеток пищи до холина. Значительная часть эссенциальных фосфолипидов поступает в кровь и встраивается в клеточные и субклеточные мембраны. Они эффективны в отношении уменьшения клинических проявлений как ХДЗП (жировая дистрофия, хронические гепатиты, цирроз печени различной этиологии), так и таких болезней, как атеросклероз и сахарный диабет, улучшают липидный спектр и реологические свойства крови.

К положительным свойствам ливолина форте относится также то, что он содержит витамины группы В и витамин Е, причем не в профилактических, а в лечебных дозах.

При радиационных, вирусных, медикаментозных заболеваниях печени, в том числе при хронических гепатитах, циррозе, отмечается гипоксия ткани, нарушается белковосинтетическая функция органа и утилизируются витамины. Для восстановления функции гепатоцитов, резистентность которых резко падает при развившейся патологии, требуется повышенное количество антиоксидантов, в частности альфа-токоферола. Компоненты препарата эффективно воздействуют на различные патогенетические звенья при поражении печени. Так, витамины В₁ и В₂ влияют на окислительно-восстановительные процессы, устраняют гипоксию, улучшают окислительное фосфорилирование в митохондриях. Витамины В₆ и В₁₂ активно стимулируют белково-синтетические процессы в гепатоците, о чем свидетельствуют результаты нашего исследования [9, 10]. Витамин Е — мощный антиоксидант. Он никогда не бывает лишним, причем даже при избытке его в организме не отмечается гипervитаминоз альфа-токоферола.

Прежде всего ливолин форте показан при алкоголизме, химических, радиационных поражениях пече-

ЗТИТ,

сидан-
защит-
алазу,
рямым
ионы
е сти-
ческие
в ми-
казы-ан ге-
ргене-
орга-
ержа-
торы
и кле-
имныйлей в
нкции
енной
вным
ан.ности
клаза
дихо-
руют-
так-
а, хо-
и со-тидов
Кро-
прос-
след-
нкции
3). Это
чения
цир-фоли-
ляют-
ЭФЛ).

ни, криптогенных и медикаментозных гепатитов. Проведенные нами исследования показывают, что препарат не только устраняет явления цитолиза (судя по показателям АЛТ, АСТ) и холестаза (соответственно уровню гамма-глутамил-транспептидазы), но и нормализует содержание билирубина крови. Очень важным его эффектом является действие на детоксикационную функцию гепатоцита. Резкое снижение активности аргиназы крови свидетельствует о снижении детоксикационной способности гепатоцита, уменьшении инактивации токсических веществ в орнитинном цикле, что и происходит при гепатитах, а еще более — при циррозе. Ливолин форте в 2—3 раза повышает детоксикационную функцию печени при этих состояниях, причем не только за счет фосфатидилхолина, который монтирует структуру клеточных и субклеточных мембран, но и благодаря эффектам витаминов группы В и альфа-токоферолу [9, 10]

Известно, что при ХДЗП страдает ее синтетическая функция, т. е. способность синтезировать жизненно необходимые белки, прежде всего альбумин, протромбин, факторы свертывания крови, фибриноген и др. Методы определения белковосинтетической функции гепатоцитов достаточно грубые (концентрация альбумина, сывороточной холинэстеразы, протромбина). Обычно выявляют изменения уже в фазу суб- и декомпенсации цирроза. Модифицированный нами метод определения фермента орнитиндекарбоксилазы в крови чувствителен и позволяет обнаружить ранние и поздние (глубокие) проявления нарушения синтеза белка в печени. Активность этого фермента в 2—3 раза падает при хронических токсических и вирусных гепатитах и циррозе, в то время как после курса лечения ливолином форте она во столько же раз возрастает, свидетельствуя о восстановлении способности гепатоцита синтезировать белок.

Таким образом, все ХДЗП могут быть в определенной степени компенсированы с помощью ливолина форте.

Еще одна категория пациентов, которым показан ливолин форте, — это пациенты с хроническими заболеваниями, особенно кардиологического профиля, в течение длительного времени принимающие кардиопрепараты с различным механизмом действия, большинство из которых трансформируется в гепатоците. Для профилактики развития медикаментозных поражений печени им следует периодически назначать ливолин форте. Это крайне важно, поскольку из-за снижения детоксикационной функции печени врач вынужден изменять дозу основных кардиологических препаратов. В связи с тем что их биодоступность падает вследствие нарушения биотрансформации, увеличение дозы для достижения желаемого кардиологического эффекта может сопровождаться дальнейшими нарушениями функций гепатоцитов. Рекомендуют назначать ливолин форте пациентам, у которых еще не развился медикаментозный гепатит, но уже нарушены детоксикационная и белковосинтетическая функции печени. Его компоненты будут препятствовать более глубокому поражению печеночной паренхимы, развитию хронического лекарственного гепатита, что позволит применять основные препараты в дозировках, необходимых для достижения клинической эффективности.

"Под прикрытием" ливолина форте целесообразно длительно применять антибиотики, особенно туберкулостатики, которые принимают по 6—12 мес и которые гепатотоксические.

Назначают ливолин форте по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды от 1 до 3 мес. Капсула является неразъемной, что позволяет вводить в состав данного препарата не порошок, а жировую эмульсию, в которой растворены фосфолипиды, витамины, в частности витамин Е.

При приеме ливолина форте в рекомендуемых дозах и отсутствии индивидуальной чувствительности и аллергии на компоненты, входящие в его состав, никаких побочных эффектов препарата в настоящее время не выявлено.

Препарат высоко оценен А.С. Свиницким и соавторами (2003) при лечении жировой дистрофии печени различной этиологии: алкогольной, при ожирении и сахарном диабете. В результате использования трехнедельного курса лечения больных ливолином форте, по сравнению с карсилем, быстрее купировался диспепсический, астеноневротический, биохимические синдромы, характеризующие проявление цитолиза и холестаза. Ливолин форте корректирует моторную функцию желчного пузыря и устраняет физико-химическую нестабильность пузырной желчи.

Цель настоящего исследования — на основании клинической картины, биохимических синдромов, активности аргиназы, отражающей детоксическую функцию печени, орнитиндекарбоксилазы, отражающей синтетическую функцию гепатоцитов, концентрации малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД) крови, отражающих состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, уровня оксипролина крови (как показателя степени фибротизации печени), провести оценку эффективности ливолина, содержащего эссенциальные фосфолипиды и комплекс виатминов В и Е, при хронических токсических гепатитах (алкогольном, медикаментозном, радиационном), циррозах печени и ее жировой дистрофии.

Диагноз жировой дистрофии печени, токсического гепатита алкогольной, медикаментозной, радиационной этиологии, цирроза печени алкогольной этиологии ставили на основании данных анамнеза, жалоб, результатов осмотра больных, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, доплерографии, эзофагогастродуоденоскопии, биохимических проб крови, которые отражают цитолитический, холестатический синдромы, синдром иммунного воспаления, уровень липидемии. У всех больных определяли по методике в собственной модификации активность аргиназы, отражающей детоксическую функцию печени, орнитиндекарбоксилазы, отражающей белковосинтетическую функцию печени, уровень оксипролина, косвенно свидетельствующий об интенсивности фибротизации печени. Определяли также по общепринятым методикам уровень МДА, отражающий состояние системы перекисного окисления липидов, активность СОД, ключевого фермента антиоксидантной системы крови, и содержание оксипролина в крови.

Всех больных разделили на три группы.

Первая группа, состоявшая из 48 пациентов, подразделялась на подгруппы.

Група 1а состояла из 36 больных хроническим токсическим гепатитом (военнослужащих и гражданских). У 16 был хронический алкогольный гепатит, у 16 — хронический радиационный и 4 больных — хронический медикаментозный (антибиотико- и метронидазолзависимый) гепатит.

Группу 1б составили 12 больных хроническим токсическим гепатитом в сочетании с синдромом раздраженной кишки, ассоциированным с кишечным дисбактериозом I—II степени. Все больные получали ливолин форте фирмы "Mega Product LTD" по 1—2 капсулы в сутки в течение 1—2 мес в зависимости от тяжести заболевания.

У больных подгруппы 1а с хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) через 2 нед уменьшались, а через месяц от начала лечения исчезали клинические симптомы заболевания (астеновегетативный синдром до лечения равнялся 2—3 баллам). Уменьшался диспепсический синдром — отрыжка воздухом, вздутие живота, горький привкус и сухость во рту, снижение аппетита (до лечения 1—2 балла). Уменьшались гепатомегалия (до лечения 2—3 балла), синдромы цитолиза — до 0—1 (до лечения 2—3 балла), холестаза — до 0—1 в конце курса (до лечения 2—3 балла), иммунного воспаления — до 1—2 (до лечения 2—3 балла). При этом активность аргиназы через 1 мес после лечения увеличилась до $(1,12 \pm 0,14)$ ммоль/(л·ч) против $(0,59 \pm 0,13)$ ммоль/(л·ч) до лечения при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/(л·ч). То есть после приема ливолина форте почти полностью нормализовалась детоксическая функция печени. Активность орнитиндекарбоксилазы крови, отражающая белковосинтетическую функцию, у больных ХТГ после лечения ливолином также резко увеличивалась — почти до нормы. Так, если активность этого фермента до лечения составляла $(0,93 \pm 0,06)$ нкат/л, то после лечения — $(1,72 \pm 0,08)$ нкат/л при норме $(1,96 \pm 0,09)$ нкат/л.

При этом уровень свободного оксипролина в крови после лечения ливолином уменьшался с $(56,1 \pm 1,2)$ мкмоль/л до $(31,6 \pm 0,72)$ мкмоль/л при норме $(14,2 \pm 0,34)$ мкмоль/л, что свидетельствует о депрессии процесса фибротизации печени под его влиянием. При этом концентрация МДА в крови уменьшилась почти в 2 раза — с $(2,19 \pm 0,045)$ ммоль/л до $(1,11 \pm 0,06)$ ммоль/л при норме $(0,3 \pm 0,02)$ ммоль/л. Это свидетельствует о значительном укреплении мембран гепатоцитов под влиянием ливолина форте. При изучении активности в крови ключевого фермента антиоксидантной системы СОД также выявили его повышение более чем в 2 раза после лечения ливолином форте — с $(2,4 \pm 0,04)$ акт. Нв ед. до $(5,45 \pm 0,07)$ акт. Нв ед. при норме 8,34 акт. Нв ед.

12 больных подгруппы 1б предьявляли не только характерные для ХТГ жалобы (астеновегетативный, диспепсический, болевой синдром), но и отмечали выраженный метеоризм, коликоподобную боль в низу живота, урчание в животе, понос, раздражительность. При изучении бактериограммы каловых масс определяли значительное повышение общего количества кишечной палочки до 10^9 КОЕ/г фекалий (у всех пациентов), повышение титров гемолитической и лактозонегативной кишечной палочки до 20—45%, снижение титра лактобактерий бифидум до 10^5 — 10^6 КОЕ/г фекалий (у 10 больных), уменьшение ацидофильной па-

лочки до 10^5 — 10^6 КОЕ/г фекалий (у 9 человек). При исследовании детоксической, белковосинтетической функции печени, резистентности гепатоцитов и антиоксидантной системы крови под влиянием ливолина форте у этих больных выявили положительную динамику показателей, но не столь ярко выраженную, как в группе больных ХТГ без сопутствующих заболеваний толстой кишки — синдрома раздраженной кишки, ассоциированного с кишечным дисбактериозом (КД). Так, активность аргиназы повышалась в 2,5 раза, но не до нормы; до лечения составляла $(0,3 \pm 0,09)$ ммоль/(л·ч), после лечения — $(0,85 \pm 0,12)$ ммоль/(л·ч) при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/(л·ч). Концентрация МДА составляла до лечения у этой подгруппы больных $(2,86 \pm 0,05)$ ммоль/л, после лечения — $(1,72 \pm 0,06)$ ммоль/л при норме $(0,3 \pm 0,02)$ ммоль/л. Активность СОД в этой подгруппе больных до лечения была равна $(1,8 \pm 0,04)$ акт. Нв ед., после — $(4,1 \pm 0,06)$ акт. Нв ед. Дополнительное назначение пробиотика лактулозы (дуфалак) в дозе 30 мл в сутки в течение месяца на фоне еще одного месяца приема ливолина сопровождалось почти полной нормализацией детоксической и белковосинтетической функции печени, увеличением резистентности гепатоцитов в 2,5 раза и активности антиоксидантной системы более чем в 2,5 раза. Так, активность аргиназы увеличилась с $(0,29 \pm 0,08)$ ммоль/(л·ч) до $(1,1 \pm 0,18)$ ммоль/(л·ч) при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/(л·ч), активность орнитиндекарбоксилазы — с $(0,73 \pm 0,06)$ нкат/л до $1,6$ нкат/л при норме $(1,96 \pm 0,09)$ нкат/л, концентрация МДА крови уменьшилась с $(2,94 \pm 0,06)$ ммоль/л до $(1,21 \pm 0,05)$ ммоль/л при норме $(0,3 \pm 0,2)$ ммоль/л, активность СОД возросла с $(1,91 \pm 0,05)$ акт. Нв ед. до $(5,27 \pm 0,08)$ акт. Нв ед. при норме 8,34 акт. Нв ед. У этой группы больных полностью нормализовалась бактериограмма каловых масс.

Вторая группа состояла из 14 больных циррозом печени алкогольной этиологии. В течение 2 мес они получали ливолин по 1 капсуле 3 раза в сутки на фоне базисной терапии (глюкозо-инсулино-калиевая смесь, диуретики). При этом уменьшились проявления астеновегетативного синдрома до 1—2 баллов (до лечения было 2—3), диспепсического — до 1—2 (до лечения 2—3), болевого — до 0—1 (до лечения 1—2 балла) синдромов. Снизился уровень гепатомегалии до 1—2 (до лечения 3 балла), проявления спленомегалии — до 1—2 (до лечения 2—3), синдрома цитолиза — до 1—2 (до лечения 2—3), холестаза — до 1—2 (до лечения 2—3), уменьшилось иммунное воспаление до 1—2 баллов (до лечения 2—3).

Активность аргиназы крови, отражающая детоксическую функцию печени, особенно нарушенную у больных с циррозом печени и портальной гипертензией, под влиянием ливолина форте на фоне базисного лечения повышалась с $(0,25 \pm 0,05)$ ммоль/(л·ч) до $(0,91 \pm 0,07)$ ммоль/(л·ч) при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/(л·ч). Активность орнитиндекарбоксилазы, отражающая белковосинтетическую функцию печени у больных с циррозом печени, была резко снижена — до $(0,48 \pm 0,08)$ нкат/л при норме $1,96 \pm 0,09$ нкат/л, а под влиянием ливолина форте и базисного лечения повышалась до $(0,88 \pm 0,08)$ нкат/л.

Учитывая, что у всех больных циррозом печени с портальной гипертензией нарушен микробиоценоз

толстой кишки (КД) в виде резкого роста протеолитической флоры (продукента кишечного эндотоксина, аммиака, индола, скатола, меркаптанов, триптофана, фенилаланина, тирозина — токсических для организма больного и печени веществ), ацидификация толстой кишки пребиотиком дуфалаком (лактозой) из расчета 1 г/кг приводила к угнетению роста протеолитической флоры и уменьшению синтеза эндотоксина и токсичных конечных продуктов метаболизма. 10 больных циррозом печени дополнительно к ливолину форте, базисному лечению назначали дуфалак по 30 мл 3 раза в сутки в течение месяца. После курса лечения аргиназа крови несколько не достигала нормы и составляла $(1,1 \pm 0,09)$ ммоль/(л·ч) при норме $1,33$ ммоль/(л·ч). Уровень орнитиндекарбоксилазы в крови также увеличился при дополнительном к ливолину форте и базисному лечению назначении лактулозы. Так, уровень орнитиндекарбоксилазы после комплексного лечения составлял $(1,4 \pm 0,06)$ нкат/л при норме $(1,96 \pm 0,09)$ нкат/л.

У 14 больных с жировой дистрофией печени алкогольной или радиационной этиологии после месячного курса ливолина форте исчезли астеновегетативный (до лечения 1—2 балла), диспепсический (до лечения 1—2 балла), цитолитический (до лечения 1 балл) синдромы, гиперхолестеринемии (до лечения 1—2 балла). Полностью нормализовались детоксическая функция печени, уровень перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита крови. Так, уровень аргиназы составлял до лечения $(0,81 \pm 0,09)$ ммоль/(л·ч), после лечения — $(1,31 \pm 0,08)$ ммоль/(л·ч) при норме $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/(л·ч). Уровень МДА крови составлял $(0,62 \pm 0,03)$ ммоль/л, после лечения — $(0,44 \pm 0,03)$ ммоль/л при норме $(0,31 \pm 0,02)$ ммоль/л. Активность СОД до лечения составляла $(5,8 \pm 0,07)$ акт. Нв ед., после лечения — $(8,26 \pm 0,05)$ акт. Нв ед. при норме $(8,34 \pm 0,32)$ акт. Нв ед.

Выводы

Ливолин форте является высокоактивным препаратом для лечения больных хроническими токсическими гепатитами алкогольной, медикаментозной и радиационной этиологии, в том числе с сопутствующим кишечным дисбактериозом, циррозом печени алкогольной этиологии, а также с жировой дистрофией печени той же этиологии. Причем под влиянием ливолина форте устраняются не только клинические и биохимические синдромы хронического гепатита, цирроза печени и жировой дистрофии печени, но также почти полностью нормализуется детоксичная и белковосинтетическая функции печени, о чем свидетельствует активность аргиназы и орнитиндекарбоксилазы крови, состояние антиоксидантной системы крови, согласно активности основного фермента системы антиоксидантной защиты — СОД. Ливолин форте значительно снижает перекисное окисление липидов, о чем судили по уровню МДА, что свидетельствует о повышении резистентности гепатоцитов, а

также по снижению фибротизации печени, о чем судили по ключевой аминокислоте коллагена в крови — оксипролину. Полученные данные согласуются с исследованиями И.И. Дегтяревой (2000, 2004), И.И. Дегтяревой и соавторов (2000), R.S. Britton, B.R. Vason (1994), что МДА является инициатором активности купферовских клеток и липоцитов и повышения продукции ими коллагена III, который приводит к повышению фибротизации ткани печени, а снижение в результате лечения хронических токсических гепатитов гепатопротекторами-антиоксидантами, в том числе эссенциальными фосфолипидами, концентрации МДА крови сопровождается не только повышением резистентности гепатоцитов, но и угнетением продукции коллагена III липоцитами и звездчатыми клетками. В свою очередь, это приостанавливает фибротизацию печени, предупреждает возникновение тяжелых форм хронических гепатитов и переход их в цирроз печени. Об этом свидетельствуют наши данные о снижении уровня оксипролина после лечения ливолином форте больных ХТГ.

Согласно полученным данным, у больных, страдающих ХТГ алкогольной и радиационной этиологии с сопутствующим кишечным дисбактериозом 1—2-й степени, при котором повышаются титры кишечной палочки, которая является основным продуцентом прооксиданта эндотоксина — специфического липополисахарида. У таких больных еще более поражаются детоксическая и белковосинтетическая функции гепатоцитов, на что указывают резкое снижение активности аргиназы и орнитиндекарбоксилазы в крови, истощение антиоксидантной системы крови (более резкое снижение СОД) и интенсификация процессов перекисного окисления липидов (более выраженное повышение МДА концентрации крови). Известно, что МДА, образуемый в повышенных количествах из клеточных мембран под действием эндотоксина, а также сам эндотоксин непосредственно стимулируют коллагенообразующую функцию купферовских клеток и превращает липоциты в миофибробласты. Это приводит к интенсификации фиброза печени [8, 10—12, 16, 20]. Согласно этой точке зрения, оправдано использование ливолина форте у больных ХТГ с сопутствующим кишечным дисбактериозом, поскольку эссенциальные фосфолипиды являются антагонистами эндотоксина.

Лечение больных ХТГ в сочетании с кишечным дисбактериозом при повышенном росте "вредной" протеолитической флоры и, прежде всего, кишечной палочки на фоне снижения уровня "полезной" сахаролитической флоры (лакто- и бифидобактерий) следует проводить на протяжении 1—2 мес ливолином форте в сочетании с пребиотиками — лактулозой (дуфалаком). Это способствует полному восстановлению микробного пейзажа толстой кишки, усиливает детоксическое и белковосинтетическое действие ливолина форте у больных ХТГ и циррозом печени алкогольной этиологии.

Таблиця 1. Динаміка клінічних і лабораторних даних у больних ХТГ в процесі патогенетического лікування ливолином форте

Клінічнісые і лабораторнісые признакі	До лікування ливолином форте	После лікування
Астеносегетативний синдром	2—3	0
Диспепсический синдром	1—2	0
Болевой синдром	1—2	0—1
Гепатомегалія	1—2	0—1
Спленомегалія	0	0
Синдром цитоліза	2—3	0—1
Синдром холестаза	1—2	0—1
Синдром желтухи	0—1	0
Иммунно-воспалительный синдром	1—2	0—1
Синдром гепатопривной недостаточности	0	0

Таблиця 2. Динаміка біохіміческисые показателісые у больних ХТГ в процесі патогенетического лікування ливолином форте

Показатель	До лікування	После лікування	Норма
Активність аргіназы, ммоль/(л·ч)	0,59±0,13	1,12±0,14	1,33±0,08
Активність орнітиндекарбоксілазы, нкат/л	0,93±0,06	1,7±0,08	1,96±0,09
Свободний оксипролін, мкмоль/л	56,1±1,2	31,16±0,72	14,2±0,34
Концентрація МДА, ммоль/л	2,19±0,045	1,11±0,06	0,3±0,02
Активність СОД, акт. Нв ед.	2,4±0,04	5,45±0,07	8,34

Таблиця 3. Динаміка біохіміческисые показателісые у больних ХТГ, асоціированим с синдромом раздраженной кишки в процесі патогенетического лікування ливолином форте

Показатель	До лікування	После лікування	Норма
Активність аргіназы, ммоль/(л·ч)	0,31±0,09	0,85±0,12	1,33±0,08
Активність орнітиндекарбоксілазы, нкат/л	0,72±0,06	1,2	1,96±0,09
Концентрація МДА, ммоль/л	2,86±0,05	1,72±0,06	0,3±0,02
Активність СОД, акт. Нв ед.	1,8±0,04	4,1±0,06	8,34

Таблиця 4. Динаміка біохіміческисые показателісые у больних ХТГ, асоціированим с синдромом раздраженной кишки в процесі патогенетического лікування ливолином форте і дуфалаком (лактоулозой)

Показатель	До лікування	После лікування	Норма
Активність аргіназы, ммоль/(л·ч)	0,29±0,08	1,1±0,18	1,33±0,08
Активність орнітиндекарбоксілазы, нкат/л	0,73±0,06	1,6±0,09	1,96±0,09
Концентрація МДА, ммоль/л	2,91±0,06	1,21±0,05	0,3±0,02
Активність СОД, акт. Нв ед.	1,91±0,05	5,27±0,08	8,34

о чем су-
в крови —
ются с исс-
И.И. Дег-
З.Р. Васоп
активности
ления про-
ит к повы-
ение в ре-
гепатитов
том числе
центрации
вышением
нием про-
ыми клет-
ет фибро-
вление тя-
еход их в
наши дан-
е лечения

х, страда-
иологии с
эм 1—2-й
кишечной
дуцентом
о липопо-
ражаются
нкции ге-
ние актив-
в крови,
ви (более
процессов
раженное
естно, что
мествах из
токсина, а
тимулиру-
еровских
броциты.
печени [8,
ля, оправ-
ных ХТГ с
зом, пос-
ется анта-

чным дис-
ционной”
рочной па-
й” сахаро-
ий) следу-
иволином
актулозой
осстанов-
услива-
действие
эм печени

Таблиця 5. Активність аргінази та орнітиндекарбоксілази у больних циррозом печені

Пацієнти	Аргіназа, ммоль/(л·ч)	Орнітиндекарбоксілаза, нкат/л
Здорові	1,33±0,88	1,96±0,09
Больні до лікування	0,25±0,05	0,48±0,08
Больні після лікування (ліволін форте + базисне лікування)	0,91±0,07	0,88±0,08
Больні після лікування (ліволін + базисне лікування + лактулоза)	1,1±0,09	1,4±0,06

Таблиця 6. Показателі больних з жировою дистрофією печені після лікування ліволіном форте

Показатель	До лікування	Після лікування	Норма
Активність аргінази, ммоль/(л·ч)	0,81±0,09	1,31±0,08	1,33±0,08
Концентрація МДА, ммоль/л	0,62±0,03	0,44±0,02	0,3±0,02
Активність СОД, акт. Нв ед.	5,8±0,07	8,26±0,05	8,34

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И.* Человек и противокислительные вещества.— Л.: Наука, 1985.— 230 с.
2. *Бабак О.Я.* Клиническая эффективность препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы // *Сучасна гастроентерологія*.— 2001.— № 1 (3).— С. 69—71.
3. *Бабак О.Я.* Эффективность использования препарата цитрагенин в терапии хронических гепатитов // *Сучасна гастроентерологія*.— 2001.— № 1 (3).— С. 64—65.
4. *Бабак О.Я., Кушнір Ы.Е., Бунатян Н.Д. та ін.* Экспериментально-клінічне вивчення нового гепатопротектора — піфламіну // *Клініч. фармакол. та фармакотер.*— 1999.— Т. 3, № 1.— С. 51—53.
5. *Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н.* Практическая гепатология.— Рига, 1984.— 342 с.
6. *Бунатян и др.* Природные антиоксиданты — как гепатопротекторы гепатитов // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1999.— Т. 62, № 2.— С. 64—67.
7. *Губергриц Н.Б., Череватская Е.Ю., Иванова Е.В., Лукашевич Г.М.* Комплексная оценка эффективности эссенциале Н при хронических гепатитах и циррозах печени по результатам динамической межфазной тензиометрии крови // *Укр. мед. часопис*.— 2000.— № 1—2.— С. 21—24.
8. *Дегтярева И.И.* Заболевания органов пищеварения.— К.: Демос, 2000.— 321 с.
9. *Дегтярева И.И., Ткачук А.* Применение гепатопротектора Ливолін форте при диффузных заболеваниях печени.— *Ліки України*.— 2003.— № 11.— С. 49—54.
10. *Дегтярева И.И.* Клиническая гастроэнтерология.— М.: Медицинское информационное издательство, 2004.— 850 с.
11. *Дегтярева И.И.* Хронический гепатит // В кн.: *Заболевания органов пищеварения*.— К.: Демос, 2000.— С. 221—247.
12. *Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Скопиченко С.В.* Алкогольная болезнь печени. Лечение.— В кн.: *Заболевания органов пищеварения*.— К.: Демос, 2000.— С. 241—243.
13. *Дегтярева И.И., Скрипник И.Н.* Дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей.— В кн. *И.И.Дегтяревой "Заболевания органов пищеварения"*.— К.: Демос, 1999.— С. 177—192.
14. *Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрипник И.Н.* Обоснование применения гепатопротекторов-антиоксидантов в комплексном лечении хронических гепатитов различной этиологии // *Збірник наук. праць співробітників КМАПО*.— 2000.— Вип. 9.— С. 64—68.
15. *Дегтярева И.И., Осьодло Г.В., Скрипник И.М. та ін.* Застосування силімаріновмісних препаратів для лікування токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки // *Сучасна гастроентерологія*.— 2001.— № 4 (6).— С. 65—70.
16. *Дегтярева И.И., Скрипник И.М., Скопиченко С.В.* Застосування гепатопротекторів з різними механізмами дії для лікування хронічних токсичних гепатитів // *Гастроентерологія: міжвідомч. збірник*.— Вип. 30.— Дніпропетровськ, 2000.— С. 442—452.
17. *Дегтярева И., Скрипник И.Н., Червак Н., Гончарова Ю.В.* Обоснование применения гепатопротекторов-антиоксидантов для лечения больных хроническими токсическими гепатитами // *Досягнення та невирішені питання гастроентерології: матер. республ. наук.-практ. конф. (Харків, 7—8 квітня 1998 р.)*.— Харків, 1998.— С. 60.
18. *Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Скопиченко С.В. и др.* Влияние микробоценоза толстой кишки на патогенетические механизмы развития заболеваний внутренних органов // *Медицина світу: Спец. випуск "Гастроентерологія"*.— 2000.— С. 63—69.
19. *Дегтярева И.И., Осьодло Г.В., Скрипник И.М. та ін.* Застосування силімаріновмісних препаратів для лікування хронічних токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки // *Ліки України*.— 2001.— № 10.— С. 33—36.
20. *Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Скопиченко С.В.* Особенности лечения больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от тяжести заболевания // *Гастроентерологія: Міжвідомч. збірник*.— Вип. 32.— Дніпропетровськ, 2001.— С. 490—498.

21. Калинич А.В. Достижения в лечении хронических болезней печени с применением эссенциальных фосфолипидов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— Т. VIII, № 2.— С. 89—91.
22. Логинев А.С. и др. Клиническое значение системы гликогена при ее хронических поражениях // Тер. арх.— 1997.— № 2.— С. 25—27.
23. Машковский М.Д. Лекарственные средства.— Харьков: Творинт, 1997.— Т. 1.— 543 с.
24. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Жакова И.И. Применение хофитола в терапии хронического гепатита // Кремлевская медицина.— 1999.— № 2.— С. 8—12.
25. Мостовой Ю.М., Томашкевич Г.І. Досвід застосування холіверу при патології гепатобілярної системи // Здоров'я України.— 2003.— № 10.— С. 23.
26. Невойт Г.В., Іваніна І.В., Голко О.Ф. та ін. Оцінка ефективності хофитола в терапії хронічного токсичного гепатиту // Сучасна гастроентерологія.— 2002.— № 8 (2).— С. 98.
27. Пилипенко Н.В., Дегтярьова І.І., Захараш М.П. та ін. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих токсичним (радіаційним) гепатитом.— У кн.: Перший Український конгрес гастроентерологів: Тези доповідей (Дніпропетровськ, 19—21 вересня 1995 р.).— Дніпропетровськ, 1995.— С. 30.
28. Подымова С.Д. Хронический гепатит / Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы.— М.: Медицина, 1995.— Т. 2.— С. 198—241.
29. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998.— 704 с.
30. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов.— Тернополь.: Збруч, 1995.— 270 с.
31. Стальная И.И., Гаришвили Т.Г. Метод определения малянового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С. 66—68.
32. Харченко Н.В. и др. К вопросу о классификации, профилактике и лечении хронических гепатитов // Журн. практ. лікаря.— 1999.— № 3.— С. 25—27.
33. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісник фармакол. та фармації.— 2001.— № 3—4.— С. 18—25.
34. Храмов В.А., Листопадов Т.Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лабор. дело.— 1973.— № 10.— С. 591—592.
35. Britton R.S., Bacon B.R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // Hepato-Gastroenterology.— 1994.— Vol. 41, N 4.— P. 343—348.
36. Degtyarova I.I., Skrypnyk I., Tarasenko L., Skopichenko S. Arginase blood activity as an index of the liver detoxic function in chronic hepatitis and liver cirrhosis patients // Gut.— 2001.— Vol. 49, Suppl. 3.— P. 3132.
37. Drossman D.A., Kicher J.E., Talley N.I. et al. Functional Gastrointestinal Disorders. D.A. Drossman et al., RC 801.F955. USA, 1994.— 370 p.
38. Ferenchi P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomised trial of silimarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J. Hepatol.— 1989.— N 3.— P. 105—113.
39. Gerok W., Blum H.E // Hepatologie (2. Auflage). Munchen: Urban & Schwarzenberg, 1995.— 167 p.
40. Gosta A.E., Arvidson, Nils-Georg Asp. Hepatic free choline and betaine and the utilization of dietary protein in the choline-deficient rat // Ann. Nutr. Metab.— 1982.— Vol. 26.— P. 12—17.
41. Grazzari E. Functional Disorders of the Biliary Tract // In book: The Functional Gastrointestinal Disorders. D.A. Drossman et al., RC 801.F955, USA, 1994.— P. 175—217.
42. Grungreff K., Albrecht M., Streng-Hesse A. Nutzen der medikamentösen Lebertherapie in der hausarztlichen // Praxis medwelt.— 1995.— N 46.— S. 222—227.
43. Milner J.A. Metabolic aberration associated with arginine deficiency // Am Inst. Nutr.— 1984.— Vol. 34.— P. 345—354.
44. Visek W.J., Shoemaker J.D. Orotic acid, arginine and hepatotoxicity // J. Am. Coll. Nutr.— 1986.— Vol. 5.— P. 153—156.
45. Zakim D., Boyer T.D. Hepatology: a textbook of liver disease (second ed.).— Philadelphia: W.B. Saunders Co.— 1990.— 673 p.

МІСЦЕ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ І ВІТАМІНІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗІЙНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

І.І. Дегтярьова, Н.Н. Козачок, О.І. Ткачук, І.Н. Скрипник

Викладено сучасні дані літератури та результати власних досліджень про механізм дії есенціальних фосфолипідів у комбінації з вітамінами, а також їхній вплив на динаміку клініко-біохімічних синдромів, детоксичну, білково-синтетичну, колагенотворну функції печінки, резистентність гепатоцитів і стан антиоксидантної функції печінки при її хронічних дифузійних захворюваннях: хронічних гепатитах, цирозах і жировій дистрофії.

THE ROLE OF COMBINED ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS PREPARATIONS AND VITAMINS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE HEPATIC DISEASES

I.I. Degtyarova, N.N. Kozachok, A.I. Tkachuk, I.N. Skrypnyk

Modern literary data and results of own investigations are presented, concerning mechanisms of action of essential phospholipids in combination with vitamins as well as their influence on the dynamics of clinical and biochemical syndromes, detoxication, protein-synthesizing, collagen-formating liver functions, hepatocytes resistance and state of liver antioxidant activity at its chronic diffuse diseases: chronic hepatitis, cirrhosis and fatty degeneration.