

УДК (618.3-06:616.36-002)-036.12

Нарушение витаминного статуса и терапевтические возможности гепатопротектора «Фосфонциале»® при хроническом алкогольном гепатите на фоне цирроза печени

О.Ю. Катикова, Е.В. Ших, Г.В. Раменская, Б.Р. Хаджиева, Л.М. Красных

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

Цель. Оценить гепатопротекторную эффективность препарата «Фосфонциале»® и его способность корректировать дефицит биоантиоксидантов при использовании в составе стандартной комплексной терапии больных хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ) на фоне алкогольного цирроза печени (ЦП).

Материал и методы. Обследовано 40 больных с ХАГ на фоне ЦП классов А и В (по Child–Pugh) без сопутствующей вирусной инфекции. 18 пациентов получали стандартную дезинтоксикационную, метаболическую, заместительную терапию. 22 больным дополнительно к стандартной комплексной терапии назначали «Фосфонциале»®. Исследованы функциональные пробы печени, параметры липидного обмена и гемостаза в динамике на фоне проводимой терапии. Эффективность гепатопротектора оценивали с использованием минимальной индексной шкалы оценки функций печени (МИШОП). Концентрацию витаминов в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Установлено, что у больных с ХАГ на фоне ЦП концентрация витаминов В₂, В₆ и С в плазме крови по сравнению с нормой для лиц среднего возраста снижена на 35–90 Δ%, витаминов Е и В₁ – на 25–70 Δ%. Содержание малонового диальдегида (МДА) повышено на 50–180 Δ%. Использование в течение 25 дней в составе комплексной терапии «Фосфонциале»® выявило его гепатопротекторную активность: балльный показатель МИШОП снизился на 15,95 Δ% (в контроле – на 10,45 Δ%). Применение «Фосфонциале»® способствовало увеличению в плазме крови концентрации витаминов В₁ (на 15,18%), В₂ (на 12,5%), В₆ (на 21,18%), Е (на 16,13%), а также уменьшению выраженности липопероксидации.

Выводы. У больных с ХАГ на фоне ЦП имеется дефицит витаминов Е, С и группы В. Гепатопротекторная активность «Фосфонциале»® подтверждена достоверной положительной динамикой интегрального показателя МИШОП, выявлено его позитивное влияние на параметры нарушенного биовитаминного статуса, снижение содержания МДА, что дает основание рекомендовать «Фосфонциале»® для лечения алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, витамины, оксидативный стресс.

Disorder of vitamin status and therapeutic options of hepatoprotector «Phosphontiale»® at chronic alcohol-induced hepatitis on a background of liver cirrhosis

O.Yu. Katikova, Ye.V. Shikh

The aim. To estimate hepatoprotector efficacy of the agent «Phosphontiale»® and its ability to correct deficiency of bioantioxidants at application within standard complex treatment of patients with *chronic alcohol-induced hepatitis* (CAH) on a background of alcoholic *liver cirrhosis* (LC).

Methods. Totally 40 patients with CAH on background of LC of classes A and B (by Child-Pugh classification) without concomitant viral infection were investigated. Eighteen patients received standard detoxication, metabolic, substitution treatment. Twenty-two patients in addition to standard complex treatment received «Phosphontiale»®. Functional liver tests, parameters of lipid metabolism and hemostasis in dynamics on a background of carried out treatment were studied. Efficacy of hepatoprotector was estimated by *minimum index rating scale of liver function* (MIRSLF). Concentration of vitamins in blood plasma was determined by high performance liquid chromatography.

Results. It was found, that at patients with CAH on a background of LC concentration of vitamins B₂, B₆ and C in blood plasma in comparison to normal for middle-aged patients is reduced by 35–90 Δ%, vitamins E and B₁ – by 25–70 Δ%. The contents of *malonic dialdehyde* (MDA) – is increased by 50–180 Δ%. Application for 25 days within complex treatment of «Phosphontiale»® revealed its hepatoprotector activity: MIRSLF scoring parameter decreased by 15,95 Δ% (in control – by 10,45 Δ%). Application of «Phosphontiale»® promoted increase in blood plasma of concentration of vitamins B₁ (on 15,18%), B₂ (on 12,5%), B₆ (on 21,18%), E (on 16,13%), and also decrease of severity of lipoperoxidation.

Conclusions. Patients with CAH on a background of LC have deficiency of vitamins E, C and B. Hepatoprotector activity of phosphontiale is confirmed by significant improvement of integrated score MIRSLF, its positive effect on parameters of impaired biovitamin status, decrease of MDA contents that allows to recommend phosphontiale for treatment of alcohol-induced liver disease.

Key words: alcohol-induced liver disease, vitamins, oxydative stress.

Целью настоящего исследования стало изучение нарушений витаминного статуса у больных *хроническим алкогольным гепатитом* (ХАГ) на фоне *алкогольного цирроза печени* (ЦП), а также оценка гепатопротекторной эффективности «Фосфонциале»® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и его способности корректировать дефицит биоантиоксидантов при использовании в составе стандартной комплексной терапии. Актуальность исследования определяется высокой эпидемиологической значимостью хронического алкоголизма [6, 8].

Учитывая роль биомембран в жизнедеятельности клетки, универсальный характер их повреждений в условиях оксидативного стресса, для лечения *алкогольной болезни печени* (АБП) необходим эффективный лекарственный гепатопротекторный препарат, включающий: 1) неспецифический мембраностабилизирующий компонент, каким является фосфатидилхолин, 2) спе-

цифический компонент, обладающий антиоксидантной активностью, в качестве которого может быть использован препарат расторопши пятнистой – стандартизированный силимар, содержащий смесь изомерных флавоноидных соединений, имеющих фенилхромановую структуру (флавонолигнаны) – силибинин, силикрестин, силидианин в соотношении 3:1:1.

Фосфолипиды – основной класс мембранных липидов, составляющий от 40 до 90% общего количества липидов клетки. В их составе насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, сопряженные через глицин (глицерофосфолипиды) с фосфатсодержащей полярной группой (этанолламин или холин, серин, инозит) [3]. Сочетание полярного и гидрофобного фрагментов в молекуле обуславливают сродство фосфолипидов к водной и жировой средам (амфифильность), что определяет уникальность их свойств и особенности биологического функционирования. Способность образовывать в вод-

ной среде везикулярные или мицеллярные дисперсии определяют ведущие функции фосфолипидов в живой клетке, где они являются основными «строительными блоками» биомембран, матриксом, куда встроены многочисленные мембранные белки и ферментные системы.

Фосфатидилхолин – основной и универсальный природный фосфолипид, составляющий до 50% от суммы фосфолипидов в биомембранах и до 75% в липопротеинах. Потребность в фосфатидилхолине для функционирования, роста и развития особенно выражена и незаменима для быстрообновляющихся клеток крови и печени вследствие их высокой метаболической активности. В печени фосфатидилхолин участвует в образовании желчи, обеспечивает процессы ее экскреции, в том числе выведение холестерина, в функционировании цитохрома P450 – ключевого фермента монооксигеназной системы печени, осуществляющей детоксикационные и биосинтетические процессы. Известно, что фосфоли-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Критерии включения	Критерии не включения	Критерии исключения
<p>Мужчины и женщины от 30 до 60 лет с диагнозом ЦП алкогольной этиологии</p> <p>Не менее двух положительных ответов на вопросы MAST*</p> <p>Уровень ежедневного употребления алкоголя (этанола) до поступления в стационар Пенквино I и Пенквино II**</p> <p>Количество баллов от 6 до 9, соответствующие классам A и B по шкале Child-Pugh оценки тяжести ЦП</p> <p>Количество баллов от 10 до 12, соответствующие III степени повреждения функций печени по шкале МИШОП ***</p> <p>Добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании</p>	<p>Психические отклонения, расстройства функции ЦНС, деменция и другие состояния, затрудняющие контакт с врачом и достижение комплайнса</p> <p>Наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 1 года</p> <p>Систолическое АД >180 и <100 мм рт. ст.</p> <p>Острая и хроническая почечная недостаточность</p> <p>Коллагенозы в стадии клинико-лабораторной активности, требующие лечения нестероидными противовоспалительными препаратами</p> <p>Лихорадка, сопутствующие инфекционные, воспалительные заболевания, требующие лечения антибактериальными ЛС</p> <p>Больные класса C (по Child-Pugh) с печеночной энцефалопатией III–IV стадии</p> <p>Онкологические заболевания</p> <p>Врожденные обменные, приобретенные инфекционные (вирусные), токсические (лекарственные) острые или хронические заболевания печени</p> <p>Эндокринная патология, требующая назначения гормональных препаратов</p>	<p>Отказ пациента</p> <p>Отсутствие письменного информированного согласия</p> <p>Нарушение протокола исследования</p> <p>Алкогольные эксцессы в процессе лечения</p>

* Мичиганский скрининговый тест для диагностики алкоголизма (MAST) [13].

** циррогенный уровень Пенквино I (80–160 мл для мужчин; 60–110 мл для женщин) и Пенквино II (>160 мл для мужчин; >110 мл для женщин) [8];

*** минимальная индексная шкала оценки функций печени (МИШОП) [9].

пиды способствуют замедлению инактивации или чрезмерной индукции цитохрома P450 действием токсических (этанол) агентов, нормализации его гидроксиланых реакций, восстановлению активности ферментов (глюкозо-6-фосфатазы), уменьшению избыточной липопероксидации, цитолитической гиперферментемии, стабилизации липидного матрикса мембраны, снижению некроза и ограничению выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации [3, 5].

Репаративные процессы носят неспецифический характер, обус-

ловленный восстановлением дефектных участков поврежденного фосфолипидного матрикса мембраны, для которого экзогенный фосфатидилхолин выполняет роль «мембранного клея». На избирательности репаративных процессов локальных повреждений мембран основана фосфолипидная терапия заболеваний печени.

Флавоноидные препараты расторопши пятнистой играют роль «ловушки» свободных радикалов (СР), понижают содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени и крови – ди-

еновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) [6]. Ведущим в фармакодинамике силибинина является его свойство стабилизировать клеточные и субклеточные (митохондриальные, эндоплазматические, лизосомальные) мембраны, что подтверждено электронно-микроскопическими исследованиями. Силимарин тормозит проникновение токсинов в клетки печени, ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, блокирует локусы связи ряда токсических веществ в их транспортных системах.

Антиоксидантные свойства препаратов расторопши пятнистой проявляются на фоне инициирования ПОЛ различными прооксидантными веществами, например Fe^{2+} . Силибинин увеличивает содержание глутатиона, восстановленного в печени, стимулирует синтез структурных и функциональных протеинов и фосфолипидов за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А и ускоряет регенерацию гепатоцитов, улучшает метаболизм, вследствие чего увеличивается митотическая активность клеток. Силимарин положительно влияет на обмен жиров, конечным результатом чего является нормализация липидного спектра крови и уменьшение жировых дистрофических процессов в печени, обладает противовоспалительной и антифибротической активностью [6]. Механизм гепатозащитного действия силибина при АБП состоит как в ингибировании синтеза ацетальдегида, выработка которого усиленно осуществляется микросомальной монооксигеназной системой печени при участии цитохрома P450, так и в улавливании СР.

Материал и методы исследования.

В стационаре городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд» г. Москва с 2006 по 2008 г. обследовано 132 пациента с АБП, из числа которых выявлены 40 больных с ХАГ на фоне ЦП классов А и В (по Child-Pugh) без сопутствующей вирусной инфекции. Критерии отбора больных приведены в табл. 1. Все пациенты прошли клиническое обследование, включая проведение психометрических и иммунологических исследований крови с обязательным определением концентрации иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и спектра аутоантител (антиядерного фактора, антител к гладким мышцам, антимитохондриальных) для исключения аутоиммунной природы патологии печени.

При исследовании маркеров вирусных гепатитов В, С, D в реакциях иммуноферментного анализа (ИФА) определяли HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM, IgG), anti-HCV, которые были отрицательны, что исключало сопутствующий вирусный характер поражения печени. Исследуемые больные имели противопоказания к выполнению биопсии печени: нарушения гемостаза – увеличение протромбинового (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбоцитопению, снижение протромбинового индекса (ПТИ); печеночную энцефалопатию; асцит. Диагноз ЦП не вызывал сомнений.

Из 40 больных, включенных в исследование, 18 человек (*первая группа*) получали лечение в стационаре в соответствии с рекомендациями и стандартами (протоколами) Российской гастроэнтерологической ассоциации, принципами современной терапии ХАГ, ЦП и печеночной энцефалопатии. Больные строго соблюдали режим элиминации этиологического фактора (отказ от употребления алкоголя). Стандартные мероприятия включали диету с ограничением белка, дезинтоксикацию полусинтетическими коллоидными и кристаллоидными растворами, заместительную и метаболическую терапию, санацию кишечника, применение лактулозы (дюфалак), антагонистов альдостерона (верошпирон) и «петлевых» диуретиков (фуросемид). Для профилактики спонтанного бактериального перитонита проводили антибиотикотерапию цефалоспоринов III поколения. Для коррекции проявлений геморрагического синдрома назначали 1% раствор викасола 1,0 в суточной дозе 10 мг. Витамины В₁ и В₆ вводили внутримышечно по 1,0 ежедневно, чередуя, по 10 дней.

Вторая группа пациентов (22 человека) дополнительно к стандартной терапии получала «Фосфонциал»® по 2 капсулы 3 раза в день в течение 4 нед. Демографическая и клиническая характерис-

тика групп пациентов представлена в табл. 2.

Для оценки степени нарушения сознания, выраженности печеночной энцефалопатии и клинического контроля эффективности проводимого лечения использован психометрический тест на цифровую последовательность (связи чисел) с определением времени для выполнения задания. Расчет индекса Бартела при АБП выполняли с целью установить степень зависимости пациента от посторонней помощи и осуществить динамический контроль за «несамостоятельным» больным, поскольку тест позволяет определить дееспособность пациента по наиболее доступным признакам.

Биохимическое исследование плазмы крови включало в себя проведение функциональных проб печени (ФПП), определение витаминного статуса и ПОЛ. Количественное определение витаминов В₁, В₂ и В₆ в плазме крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), позволяющим одновременно разделять, идентифицировать и количественно определять несколько водорастворимых витаминов [10, 11].

С учетом оптимального разделения и стабильности подвижной фазы были выбраны следующие условия количественного определения 3 водорастворимых витаминов: колонка Диасорб – 130-С₁₈T (4x250 мм, 7 мкм), подвижная фаза: ацетонил-фосфатный буфер (0,1M KН₂PO₄) (25:80) с добавлением ион-парного реагента С₇/С₈ (из расчета 1,2 мг/л) в изократическом режиме элюирования при комнатной температуре со скоростью потока 10 мл/мин и УФ-детектированием при длине волны 254 нм. Давление 1,5 атм, объем проводимой пробы 100 мкл, продолжительность хроматографического анализа 12 мин. В этих условиях последовательности выхода витаминов (относительное время удерживания) следующие: пиридоксин 4,0, рибофлавин – 7,2, тиа-

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика больных с алкогольным циррозом печени, абс. число (%)

Демографические и клинические показатели	Контроль (n=18)	Фосфонциале (n=22)
Пол, мужской/ женский	12 (66,67)/6 (33,33)	16 (72,73)/6 (27,27)
Возраст, годы	44,58±11,45	46,26±10,56
Длительность употребления алкоголя в годах:		
<5	3 (16,67)	3 (13,64)
5–10	12 (66,67)	16 (72,73)
>10	3 (16,67)	3 (13,64)
Манифестация цирроза печени	11 (61,11)	13 (59,09)
Желтуха	10 (55,56)	13 (59,09)
Геморрагический синдром	5 (27,28)	6 (27,27)
Гиперспленизм	3 (16,67)	3 (13,64)
Отечно-асцитический синдром	7 (38,89)	6 (27,27)
Портальная гипертензия*	9 (50,0)	9 (40,91)
Индекс массы тела по Adolphe Quetelet** , кг/м ²		
<19	6 (33,33)	9 (40,91)
25–24	10 (55,56)	10 (45,45)
>24	2; 11,11	3; 13,64
Энцефалопатия, стадии:	16 (88,89)	19 (86,36)
Латентная	4 (22,22)	3 (13,64)
I	8 (44,44)	11 (50,0)
II	4 (22,22)	5 (22,73)
Средний балл по шкале Child-Pugh	8,18±1,40	8,37±1,31
Индекс фиброза по ДСШ Bonacini***	7	7

* Портальная гипертензия диагностирована на основании данных эзофагогастродуоденоскопии о варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка, а также доплеровской ультрасонографии портальной и селезеночной вен.

** Индекс массы тела рассчитывали по формуле: $I = m/h^2$, где: m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. Нормальные показатели находятся в пределах 20–24 кг/м².

*** Расчетный показатель индекса фиброза по дискриминантной счетной шкале (ДСШ) Bonacini [4].

мин – 10,6. Относительная ошибка отдельного определения не превышает 5%. Содержание витамина E определяли методом ВЖЭХ. Уровень витамина С определяли методом визуального титрования, используя окислительно-восстановительную реакцию с 2,6-дихлорфенолиндофенолятом натрия (реактивом Тильманса). Уровень МДА определяли спектрофотометрически по анализу продуктов ТБК-реакции. Для оценки статистической значимости полученных результатов выбрали программы «Биостат» и «Биостатистика», использовали критерий Стьюдента, коэффициент линейной регрессии и корреляции, непараметрические критерии χ^2 , Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

$2/3$ пациентов, включенных в исследование, жалоб на момент поступления в стационар не предъявляли из-за тяжести состояния, выраженности неврологических проявлений, энцефалопатии алкогольного генеза, неадекватности субъективной оценки своего состояния здоровья на 2-е–3-и сутки исследования отмечалась разнообразная, но неспецифическая клиническая симптоматика. Однако в целом на фоне лечения имело место отчетливая положительная динамика, что соответствует данным литера-

туры, свидетельствующим о благоприятном прогнозе при лечении алкогольных поражений печени, восстановлении структуры и функций органа даже при тяжелой патологии на фоне применения патогенетически обоснованного лечения и при соблюдении больными режима абстиненции. Больные обеих групп указывали на уменьшение головной боли, головокружения. Вместе с тем полного купирования астеноневротического синдрома не наблюдалось, у некоторых больных ухудшилось настроение, неустойчивость психоэмоционального фона усугубилась тягой к употреблению алкоголя. Часть больных проявляла склонность к

агрессивному поведению, причем частота таких проявлений в первой группе была выше, чем во второй. Однако по большинству клинических показателей статистически достоверных межгрупповых различий не выявлено.

В первой группе исходно у 16 человек (88,0%) отмечались сложности с выполнением теста на соединание чисел, что отражало наличие энцефалопатии. Во второй группе исходно энцефалопатия была диагностирована в 86,36% случаев. На 25-е сутки признаки энцефалопатии отмечались у 50% больных первой группы и у 45,4% пациентов второй группы. Распределение средней длительности в секундах для выполнения теста в обеих группах показало статистическую однородность, значимых межгрупповых различий не выявлено ($F=0,490$; $p=0,031$). Индекс Бартела, определяемый в динамике как при прямом собеседовании, так и при опросе родственников и посетителей больного, выявил значительное улучшение самообслуживания пациента и уменьшение зависимости его от посторонней помощи, достигнутые в процессе 25 дней стационарного лечения. Количество баллов, рассчитанных в первой группе, определило увеличение индекса Бартела на 58,8%, во второй группе – на 61,79% ($F=3,284$; $p=0,042$).

Анализируя динамику большинства лабораторных показателей ФПП, липидного обмена, гемостаза в обеих группах (табл. 3), на первый взгляд выявлено незначительное преимущество корректирующего воздействия «Фосфонциале»® по сравнению с традиционной метаболической и дезинтоксикационной терапией. При этом статистические межгрупповые различия были значимы лишь в отношении снижения активностей *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), увеличения содержания альбумина в сыворотке крови больных. Обратило на себя внимание практически полное отсутствие динамики показателей си-

стемы свертывания крови. В связи с этим расчетный показатель ИФ по ДСШ *Вопасіні*, включающей в себя содержание тромбоцитов крови, МНО, а также отношение *АлАТ/АсАТ* [4], по истечении 25 дней стационарного лечения имел то же значение в обеих группах (по 7 баллов), что и исходно (см. табл. 2).

ДСШ *Вопасіні* является методом оценки степени выраженности фиброза, к достоинствам которого следует отнести неинвазивность, простоту, возможность использования в широкой клинической практике. Чувствительность ИФ составляет 86,2% по сравнению как с системой гистологической оценки *METAVIR*, так и *ISHAK*, а специфичность – 89,2% по сравнению с *METAVIR* и 79,7% по сравнению с *ISHAK*. Таким образом, ИФ, оцененный по ДСШ, достоверно коррелирует с данными о степени фиброза, полученными при гистологическом исследовании пунктата печени. В нашем исследовании, расчетный показатель, с одной стороны, подтверждал интенсивность фиброза – цирроз, стадии *F4* по *METAVIR* и *F6* по *ISHAK*, а с другой стороны, свидетельствовал о том, что использованные методы лечения в наблюдаемые сроки (25 дней) не продемонстрировали антифибротического эффекта.

Интегральный показатель по шкале *МИШОП*, включающий оценку в баллах активности ЦФ и *АлАТ*, уровня билирубина общего, альбумина и ПТИ, отражает степень повреждения печени и позволяет комплексно оценить эффективность гепатопротекторного действия используемых методов терапии [9]. В процессе стационарного лечения отмечается регрессия исследуемого балльного показателя в обеих группах, причем более значительная динамика выявлена во второй ($p<0,05$) группе (табл. 4). Исходный показатель в обеих группах находился в диапазоне 9–12 баллов, свидетельствуя о выраженном нарушении функций печени (III степени). Демонст-

рируя очевидную гепатопротекторную активность, исследуемые в заявленные сроки виды фармако-терапии не способствовали пороговой регрессии интегрального балльного показателя у большинства больных до меньшей выраженности – II степени (умеренное нарушение функций печени) с диапазоном 5–8 баллов. Линейный характер происходящих в обеих группах изменений расчетного балльного показателя с большой долей вероятности позволяет предположить, что увеличение срока лечения при соблюдении режима абстиненции выявит большие преимущества использования «Фосфонциале»® по сравнению со стандартной метаболической и дезинтоксикационной терапией. Однако предполагаемое сопряжено с трудностями социального характера, поскольку больные с хроническим алкоголизмом в подавляющем большинстве случаев не представляют собой категорию больных, в полной мере осознающих пагубность злоупотребления алкоголем и необходимость продолжительного лечения.

У больных с ХАГ на фоне ЦП обнаруживается выраженный дефицит витаминов в плазме крови (табл. 5). Причиной гиповитаминоза при хроническом алкоголизме может быть алиментарная недостаточность. Повышенное количество витаминов требуется физиологически при хронических интоксикациях, а также при заболеваниях, ведущее значение в патогенезе которых отводится оксидативному стрессу, поскольку витамины являются биоантиоксидантами [6, 12]. При недостаточном экзогенном поступлении их или при нарушении синтетического участия в обмене витаминов микробиологической флоры вследствие дисбиоза кишечника, антибактериальной санации кишечной микрофлоры и/или патологии всасывания, организм расходует имеющиеся резервы.

Дефицит витамина Е проявляется астеническим синдромом, склонностью к геморрагиям. Не-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у больных хроническим алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени ($M \pm m_x$)

Сроки Показатель	Норма (n=16)	Первая группа (n=18)				Вторая группа (n=22)			
		Исходно	25-е сутки	$\Delta\%$	P	Исходно	25-е сутки	$\Delta\%$	P
АсАТ, ед/л	14,04±3,51	106,11 ±18,49	71,7±11,24	-32,43	<0,001*	100,78 ±19,77	62,73±7,58	-37,76	<0,001* >0,05#
АлАТ, ед/л	14,22±4,32	64,0±25,29	39,25±5,71	-38,68	<0,001*	80,13±28,75	51,0±7,25	-36,35	0,014* >0,05#
ЛДГ, ед/л	248,35±31,44	511,0±31,45	506,84 ±62,34	-0,81	>0,05*	536,36 ±114,28	391,28 ±54,89	-27,05	<0,001* <0,001#
Общий белок, г/л	77,86±5,31	70,59±5,12	71,23±8,24	0,91	>0,05*	70,27±9,92	72,52±8,36	3,2	>0,05* >0,05#
Альбумин, г/л	43,58±4,25	39,9±4,88	42,04±5,13	5,37	>0,05*	35,53±5,84	39,66±5,41	11,61	0,019* 0,037#
Билирубин общий, мкмоль/л	12,04±2,31	31,26±16,83	18,40±7,31	-41,15	0,04*	37,47±15,73	17,13±5,65	-54,29	<0,001* >0,05#
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,68±1,43	10,17±6,71	4,71±2,34	-53,67	0,026*	18,78±11,59	6,60±3,07	-64,88	0,002* >0,05#
ЩФ, ед/л	86,12±6,32	274,57 ±141,12	288,39 ±98,11	5,03	>0,05*	267,22 ±110,96	188,02 ±82,26	-29,64	0,038* 0,021#
ГГТП, ед/л	55,64±7,17	448,25 ±67,88	384,42 ±56,17	-14,23	0,034*	382,42 ±143,83	326,47 ±84,63	-14,63	0,04* >0,05#
Холестерин, моль/л	3,92±0,46	5,17±0,77	4,95±0,62	-4,26	>0,05*	4,73±0,36	4,63±0,68	-2,25	>0,05* >0,05#
Триглицериды, моль/л	1,18±0,37	1,26±0,25	1,27±0,15	0,79	>0,05*	1,44±0,23	1,38±0,24	-4,15	>0,05* >0,05#
Холестерин ЛПВП, моль/л	1,63±0,15	1,64±0,22	1,66±0,21	1,22	>0,05*	1,63±0,44	1,69±0,21	3,68	>0,05* >0,05#
Холестерин ЛПНП, моль/л	2,67±0,34	3,31±0,57	3,05±0,39	-7,85	>0,05	2,73±0,29	2,76±0,34	1,12	0,046* >0,05#
Коэффициент атерогенности, %	1,40±0,21	2,15±0,24	1,98±0,23	-7,21	>0,05*	1,90±0,22	1,74±0,25	-8,42	0,04* 0,005#
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}^{-1}$	326,54±35,15	170,74 ±34,72	186,24 ±24,15	9,08	>0,05*	173,14 ±37,18	194,68 ±22,63	12,44	0,025* >0,05#
Протромбиновое время, с	12,12±1,36	78,46±15,33	68,25 ±12,73	-13,01	0,037*	66,09±18,95	53,19 ±14,34	-19,52	0,026* >0,05#
Протромбиновый индекс, %	101,2±3,81	69,16±12,43	70,97 ±10,46	2,61	>0,05*	67,37±10,90	71,73±8,46	6,47	>0,05* >0,05#
АЧТВ, с	28,07±2,21	35,12±5,97	33,27±4,21	-5,27	>0,05*	33,47±5,43	31,63±3,48	-5,50	>0,05* >0,05#
Фибриноген, мг%	278,3±29,78	260,0±73,48	265,85 ±36,54	2,25	>0,05*	256,43 ±76,88	264,71 ±46,26	3,23	>0,05* >0,05#
МНО	1,02±0,08	1,51±0,36	1,46±0,28	-3,41	>0,05*	1,6±0,31	1,56±0,33	-3,74	>0,05* >0,05#

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с исходными данными.

– достоверность различий по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию.

редко у таких лиц обнаруживается дистрофия мышц, печени, периферическая нейропатия, проявления иммунодефицита в виде частых воспалительных заболеваний, бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. У мужчин часто обнаруживается атрофия семенников, развитие импотенции. Все вышеуказанные клинические проявления в той или иной степени наблюдались у исследуемых нами больных с АБП. При хроническом алкоголизме достаточно часто имеют

место симптомы, сходные с симптомами дефицита тиамин: парестезии, периферические полиневриты, астения, раздражительность, беспокойство, диспепсические явления в виде тошноты, энцефалопатия, мышечная дистрофия, несколько реже – синдромами Вернике-Корсакова и бери-бери [1].

Симптомы дефицита рибофлавина также имеют место в общем симптомокомплексе у больных с АБП и проявляются хейлозом, глосситом, стоматитом, васкуляризации

ей кожи носа, щек, подбородка, инъекцированностью сосудов склер, конъюнктивитом. Подобные проявления гиповитаминоза наблюдались у подавляющего большинства пациентов, причем не только при поступлении, но и позднее, когда на фоне проводимого лечения выявлено повышение концентрации витаминов в плазме крови. Недостаток витамина B_2 может служить причиной вторичного дефицита пиридоксина и фолиевой кислоты [1, 7]. Дефицит витами-

Таблица 4. Динамика баллов МИШОП у больных хроническим алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени ($M \pm m_x$)

Группа	Дни наблюдения	Баллы	Δ% снижения (к исходным данным)	P* P#
Первая (n=18)	1	11,36±1,21	-	-
	10	10,39±0,94	8,54	0,087
	25	10,17±0,87	10,45	0,044
Вторая (n=22)	1	11,54±1,17	-	-
	10	10,24±0,83	11,27	0,04
	25	9,70±0,98	15,95	0,032 0,041

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с исходными данными.
– достоверность различий по сравнению с группой контроля.

на V_6 служит одним из проявлений АБП. С ним связывают появление трофических нарушений и плохо заживающих ран кожи и слизистых оболочек, сухости и выпадения волос, расстройств периферической и центральной нервной системы, психоэмоциональной сферы, остеопороза, гипохромной микроцитарной анемии. Пиридоксальфосфат участвует в переаминировании и декарбоксилировании аминокислот, обмене метионина, триптофана, синтезе и распаде цистатионина, образовании δ-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-КоА. Кофермент пиридоксальфосфат разрушается под влиянием алкоголя, чем объясняется низкий уровень ферментативных реакций, осуществляющихся при его участии [2, 7].

Применение «Фосфонциале»® способствовало достоверному увеличению уровней витаминов E и группы B, в то же время уровень витамина C в плазме крови не изменился. В первой группе выявлена тенденция к увеличению сниженных изначально уровней витаминов E и B_2 , достоверно возросло содержание витаминов B_1 и B_6 . Преимущество назначения больным второй группы «Фосфонциале»® определилось более значительной коррекцией нарушений витаминного статуса у больных с АБП, статистически значимом росте витаминов E и B_2 по сравнению с аналогичными показателями первой группы (табл. 5).

Известно, что уровень МДА, как конечного продукта ПОЛ, значительно увеличивается при гепа-

титах, особенно при жировой дистрофии печени. При ЦП увеличение может быть менее значительным, или в далеко зашедших стадиях патологии печени значение МДА может быть в пределах нормы, так как количество субстратов для свободнорадикального окисления липидов (фосфолипидов биологических мембран) при замещении массы функциональной паренхимы на фиброзную ткань уменьшается [3, 12]. В нашем исследовании уровень МДА у больных с ХАГ на фоне ЦП оказался увеличенным на 50–180% (табл. 5). Использование «Фосфонциале»® способствовало снижению уровня МДА в большей степени (на 19,22 Δ%), чем применение стандартной метаболической, дезинтоксикационной и заместительной терапии (на 14,7 Δ%).

Выводы

1. Использование гепатопротекторного средства «Фосфонциале»® выявило его антицитолитическую активность, способность уменьшать выраженность проявлений холестаза и гепатодепрессивного синдрома.

2. Применение «Фосфонциале»® не отразилось на динамике показателей липидного обмена, гемостаза, не выявило его антифи-

Таблица 5. Динамика содержания витаминов E, C, группы B и уровня МДА в плазме крови

Показатель	Данные, полученные у здоровых	Контроль (n=18)				Фосфонциале (n=22)			
		1 день	25 день	Δ%	P	1 день	25 день	Δ%	P
Витамин E, мкг/мл	8,25±1,1	5,5±1,0	6,0±1,2	9,09	>0,05*	6,2±0,8	7,2±0,9	16,13	0,014* 0,043#
Витамин B_1 , нг/мл	28,7±5,3	18,5±2,1	20,4±3,1	10,27	0,033*	19,1±2,1	22,0±2,6	15,18	0,023* >0,05#
Витамин B_2 , нг/мл	126,3±14,4	75,4±9,6	79,25±9,0	5,11	>0,05*	67,3±8,2	75,71±8,6	12,5	0,024* 0,037#
Витамин B_6 , нг/мл	18,8±2,0	9,3±1,2	10,7±1,5	15,05	0,030*	8,5±1,0	10,3±1,4	21,18	<0,001* >0,05#
Витамин C, мкг/мл	8,12±0,9	4,4±0,6	4,1±0,7	-6,82	>0,05*	4,8±0,5	4,7±0,5	-2,08	>0,05* >0,05#
МДА, мкмоль/мл	11,64±1,68	24,7±3,7	22,1±2,5	-14,7	0,016*	23,7±3,4	19,4±2,0	-19,22	<0,001* 0,03#

Примечание. Δ% – изменение в % к исходным данным.

* – достоверность различий по сравнению с исходными данными.

– достоверность различий по сравнению с группой контроля.

бротических свойств в наблюдаемые сроки (25 суток).

3. В группе пациентов, получавших наряду со стандартной комплексной терапией «Фосфонциале»[®], отмечено статистически достоверное увеличение содержания в плазме крови витаминов Е и группы В. Среди пациентов, получав-

ших только стандартную терапию, нарастание содержания витаминов в плазме крови на фоне проводимой терапии не явилось статистически значимым.

4. В группе больных, которым помимо стандартной комплексной терапии назначали «Фосфонциале»[®], отмечено более значитель-

ное снижение уровня МДА в сыворотке крови.

5. Терапевтические возможности «Фосфонциале»[®] и хорошая переносимость позволяют рекомендовать использование гепатопротектора для лечения больных с ХАГ на фоне ЦП.

Список литературы

1. Буклис Э.Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 53–57.
2. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / Под ред. В.А. Тутельяна. – М.: Палей-М., 2001.
3. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Малыхина Л.И. и др. Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2006. – № 6. – С. 1–5.
4. Леонтьев С.И. Использование дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006.

5. Маевская М.В., Буверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. – 2003. – № 6. – С. 65–68.
6. Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. – 2008. – N 1. – С. 38–42.
7. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Издательство «Алев-В», 2003.
8. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 г.): распространенность и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – № 2. – С. 19–27.
9. Шапошников А.В. Интегральный подход к оценке функций печени при циррозах и опухолях печени // Рос. журн. гастроэн-

рол. гепатол. колопроктол. – 2005. – № 4. – С. 88–92.

10. Bailey A.L. Normal phase high performance liquid chromatographic method for the determination of thiamin in blood and tissue samples // J. Micronutr. Anal. – 1990. – № 7(2). – P. 147–157.

11. Bettendorff L. Determination of thiamine and its phosphate esters in human blood serum at femtomole levels // J. Chromatog. – 1986. – N 382. – P. 297–302.

12. Carg G., Wilmott J., Znaiden A. Protective Role of Natural Antioxidant // Cosmetics & Toiletries. – 1997. – Vol. 102, Febr. – P. 37–46.

13. Selzer M.L., Vinocur A., Van Rooijen L. A self-administered Short Michigan Alcoholism Screening Test (SMAST) // J. of Studies on Alcohol. – 1975. – N 36(1). – P. 117–126.