



І.О. Шаповалова

Луганський державний медичний університет

Оцінка ефективності препарату «Гепадиф» при хронічному токсичному гепатиті у поєднанні з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням

Ключові слова:

Хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, «Гепадиф», лікування.

У зв'язку з неухильним зростанням за останні десятиріччя частоти захворюваності на хронічні дифузні хвороби печінки, які характеризуються швидким перебігом і несприятливим медико-соціальним прогнозом, актуальними залишаються питання оптимізації фармакотерапії цієї патології [5, 14, 16]. Хронічні токсичні гепатити (ХТГ) незалежно від етіологічного чинника (алкоголь, шкідливі хімічні речовини, радіація тощо) супроводжуються ураженням мембран гепатоцитів і порушенням функцій печінки, передусім білковосинтетичної та детоксикаційної. Це треба враховувати під час вибору адекватної медикаментозної терапії [1, 3, 7, 15, 21, 22]. На особливу увагу стосовно розробки раціональних схем лікування заслуговує досить часта наявність у хворих на ХТГ поєднаної патології [9]. За даними клініко-епідеміологічних досліджень, значну питому вагу серед хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) займає хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [5, 16]. Поряд із підвищенням захворюваності на хронічні хвороби ГБС спостерігається також збільшення частоти виникнення так званих метаболічних процесів, пов'язаних із порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема ожиріння [13].

Клінічний досвід свідчить, що ХТГ вельми часто спостерігається у мешканців промислово-

го регіону Донбасу, що зумовлено високим рівнем забруднення довкілля шкідливими хімічними речовинами, які містяться у відходах та викидах великих підприємств, та їхнім негативним впливом на паренхіму печінки [12]. Ми протягом певного часу проводили дослідження в напрямі з'ясування основних патогенетичних ланок ХТГ, поєднаного з ХНХ та ожирінням, і розробки заходів щодо удосконалення підходів до лікування та медичної реабілітації пацієнтів з такою коморбідною патологією [18, 19]. У цьому плані нашу увагу привернув сучасний гепатопротектор «Гепадиф», показаннями для застосування якого є гострі та хронічні гепатити, цирози печінки (у складі комплексної терапії), жирова дистрофія (стеатоз), алкогольне ураження печінки, інтоксикація внаслідок тривалого прийому протипухлинних, протитуберкульозних та інших препаратів [2, 4, 8].

Метою дослідження було вивчення ефективності препарату «Гепадиф» при ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували дві групи хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням по 32 особи у кожній, які були рандомізовані за віком, співвідношенням статей та тяжкістю перебігу ХТГ. Вік хворих становив від 28 до 52 років, чо-

ловіків було 39 (60,9 %), жінок — 25 (39,1 %). Усі хворі постійно мешкали у промисловому регіоні Донбасу з високим рівнем забруднення довкілля шкідливими речовинами [12].

Діагноз хронічної патології ГБС у вигляді ХТГ та ХНХ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного й інструментального (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) досліджень з урахуванням біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [17]. З метою заперечення вірусного ураження печінки протягом періоду лікування проведено дворазове дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів (ВГ): В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи тих маркерів ВГ хворих вилучали з обстеження.

Обидві групи хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням отримували загальноприйнятну терапію (урсодезоксихолева кислота, дезінтоксикаційна терапія, есенціальні фосfolіпіди). Хворим основної групи додатково в якості гепатопротектора призначали «Гепадиф» по 1 флакону в 5 % розчині 400,0 глюкози внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 10 діб, потім по 2 капсули 3 рази на добу протягом 30—40 діб.

«Гепадиф» затверджений Наказом МОЗ України № 726 від 3.11.2006 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5324/01/01). До складу «Гепадифу» входять карнітину оротат, карнітину гідрохлорид, аденозин, ціанокобаламін, піридоксин, антитоксична фракція екстракту печінки [2]. Препарат стимулює метаболізм жирів — компонентів β-окисного перетворення вільних жирних кислот у мітохондріях гепатоцитів, біосинтетичні процеси, запобігає некрозу гепатоцитів, нормалізує процес проліферації гепатоцитів, систему печінкових ферментів і нормалізує функцію печінки [8]. Наявність аденозину, що є компонентом коензимів, нуклеїнових кислот, забезпечує регулювання процесів кровотворення. Вітаміни групи В (ціанокобаламін, піридоксин) регулюють окисно-відновні процеси, беруть участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні, у обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової кислоти й інших амінокислот [11]. Ціанокобаламін бере участь у процесі трансметілювання, переносі водню, утворенні метіоніну, нуклеїнових кислот, холіну, креатину [11]. Карнітин сприяє розщепленню жирних довголанцюгових кислот і заміщенню жирнокислотного ме-

таболічного шунта вуглеводним, поліпшує засвоєння їжі [2]. Антитоксична фракція екстракту печінки є очищеною антитоксичною витяжкою із печінки і зумовлює антитоксичний ефект [4]. «Гепадиф» поліпшує травлення, жовчовиділення, сприяє поліпшенню глікогенофіксуєючої, синтетичної, антитоксичної функції печінки, сприяє інкреції та підвищує чутливість клітин печінки до дії інсуліну [14].

Обсяг біохімічного обстеження передбачав визначення вмісту загального білірубіну та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) з врахуванням коефіцієнта де Рітіса (АСТ/АЛТ), вивченням екскреторних ферментів (лужна фосфатаза — ЛФ та гаммаглутамілтранспептидаза — ГГТП), показника тимолової проби, рівня холестерину та β-ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, вмісту глюкози в крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [17].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica з урахуванням основних принципів використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [10].

Результати та обговорення

До початку лікування хворі на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням скаржилися на загальну слабкість, втрату апетиту, нестійкість настрою, підвищену втомлюваність, емоційну лабільність, безсоння, дратливість, головний біль, підвищення температури тіла, нудоту, гіркоту в роті, відчуття тяжкості або біль у правому підребер'ї, нерідко — свербіж шкіри. Під час об'єктивного обстеження виявлено помірну іктеричність склер та субіктеричність шкіри, обкладення язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалію, чутливість краю печінки в процесі пальпації.

За даними біохімічного долідження, які характеризують функціональний стан печінки, у хворих виявлено помірне підвищення вмісту загального білірубіну у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубіну, активності сироваткових амінотрансфераз — АЛТ і АСТ, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів — ЛФ та ГГТП, рівня холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові (табл. 1). Це свідчить про наявність у хворих до початку лікування синдромів цитолізу та водночас — внутрішньопечінкового холестаза (тобто холестатичного компоненту).

Повторне обстеження після завершення курсу лікування дало змогу встановити, що в основній

Таблиця 1. Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням до лікування (M ± m)

Біохімічний показник	Норма	Основна група (n = 32)	Група порівняння (n = 32)	p
Білірубін, мкмоль/л				
загальний	12,2–20,5	28,9 ± 2,2*	28,1 ± 2,0*	> 0,1
прямий	3,2–3,5	12,3 ± 1,9**	11,6 ± 1,8**	> 0,1
непрямий	9,0–15,0	16,6 ± 2,0	16,5 ± 1,9	> 0,1
АЛТ, ммоль/(год·л)	0,3–0,68	1,89 ± 0,12**	1,92 ± 0,14**	> 0,05
АСТ, ммоль/(год·л)	0,2–0,54	1,39 ± 0,13**	1,37 ± 0,12**	> 0,05
Тимолова проба, од.	0–5	7,8 ± 0,05*	7,6 ± 0,06*	> 0,1
ЛФ, ммоль/л	1,2–5,0	8,3 ± 0,1**	8,0 ± 0,12**	> 0,05
ГГТП, мкмоль/л	30–55	85,2 ± 2,2**	82,4 ± 2,5**	> 0,05
Холестерин, ммоль/л	4,2–5,6	6,9 ± 0,11**	6,8 ± 0,12**	> 0,05
Бета-ліпопротеїди, г/л	3,2 ± 0,08	5,9 ± 0,09**	5,7 ± 0,08**	> 0,1

Примітка. Вірогідність різниці відносно норми: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Стовпчик p – вірогідність між показниками в основній групі та групі порівняння.

групі (отримували «Гепадиф») у 28 (87,5 %) хворих досягнуто стійкої клінічної ремісії, а у 4 (12,5 %) – значного поліпшення стану здоров'я, однак залишався помірний астеничний синдром. У групі порівняння стійкої клінічної ремісії досягнуто у 19 хворих (59,4 %), поліпшення стану здоров'я зі збереженням помірного астеничного синдрому – у 13 (40,6 %). Під впливом лікування із уведенням «Гепадифу» скорочувалася тривалість загальної слабкості в середньому на (6,4 ± 0,7) доби (p < 0,01), тобто до (15,2 ± 1,3) доби, та на (21,6 ± 1,2) доби відповідно (p < 0,05). Апетит у пацієнтів основної групи нормалізувався у середньому на (5,9 ± 0,9) доби, з групи порівняння – на (10,8 ± 1,3) доби, тобто на (4,9 ± 0,4) доби пізніше (p < 0,05). Нестійким настроєм у основній групі був лише (8,1 ± 1,4) доби, а у групі порівняння – (14,2 ± 1,7) доби, що було на (6,1 ± 0,3) доби довше (p < 0,01). У основній групі підвищена дратливість зникла швидше на (6,1 ± 0,6) доби (p < 0,01), тобто зберігалася відповідно (10,2 ± 1,2) та (16,3 ± 1,8) доби. Емоційна лабільність у хворих основної групи спостерігалася протягом (10,6 ± 1,8) доби, а у групі порівняння – (16,6 ± 2,2) доби, тобто на (6,0 ± 0,4) доби довше (p < 0,05). Сон нормалізувався на (4,4 ± 0,2) доби раніше (p < 0,05) в основній групі, у групі порівняння – на (5,2 ± 1,3) доби та (9,6 ± 1,5) доби відповідно. Підвищена втомлюваність зникла у пацієнтів, які отримували «Гепадиф», на (13,1 ± 1,6) добу, а у тих хворих, які лікувалися лише за допомогою загальноприйнятих засобів, – на (22,8 ± 2,1) добу, тобто на (9,7 ± 0,5) доби пізніше (p < 0,05). Гіркота у роті в основній групі зникла на (6,1 ± 1,5) доби, а у групі порівняння – на (10,5 ± 1,7) доби, тобто з

різницею (4,4 ± 0,2) доби (p < 0,05). Нудота турбувала пацієнтів основної групи протягом (5,2 ± 1,2) доби, що було на (4,5 ± 0,2) доби менше, ніж у групі порівняння, де цей симптом тривав ще (9,7 ± 1,4) доби (p < 0,01). Біль у правому підребер'ї в основній групі спостерігалася (6,3 ± 1,3) доби, тобто менше, ніж у групі порівняння (11,8 ± 1,4 доби), на (5,5 ± 0,1) доби (p < 0,05). Свербіж шкіри турбував хворих основної групи (3,2 ± 1,2) доби, тоді як у групі порівняння – (7,6 ± 1,3) доби, тобто на (4,4 ± 0,1) доби довше (p < 0,05).

Таким чином, у основній групі хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням, які отримували «Гепадиф», значно швидше минали симптоми хвороби та досягалася стійка клінічна ремісія, ніж у хворих із групи порівняння. У них також засвідчено позитивну динаміку симптомів захворювання, однак вона була значно повільнішою.

Поряд із прискоренням ліквідації клінічної симптоматики загострення хвороби у хворих основної групи, яка отримувала «Гепадиф», помічено позитивний вплив згаданого препарату на біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки (табл. 2).

Так, у основній групі хворих із загостренням ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням нормалізувалися як загальний рівень білірубину, так і концентрація прямого (зв'язаного) білірубину, активність сироваткових амінотрансфераз (АЛТ та АСТ) та екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП), а також показник тимолової проби. У групі порівняння тенденція до нормалізації функціональних проб печінки була виражена меншою мірою, ніж у основній. Тому після завершення курсу лікування в групі порівняння зберігалася

Таблиця 2. Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням після лікування (М ± m)

Біохімічний показник	Норма	Основна група (n = 32)	Група порівняння (n = 32)	p
Білірубін, мкмоль/л				
загальний	12,2–20,5	16,6 ± 1,2	20,9 ± 1,5	= 0,05
прямий	3,2–3,5	3,5 ± 0,2	8,6 ± 0,5*	< 0,05
непрямий	9,0–15,0	13,1 ± 0,4	12,3 ± 0,8	< 0,05
АЛТ, ммоль/(год·л)	0,3–0,68	0,54 ± 0,05	1,1 ± 0,09**	< 0,01
АСТ, ммоль/(год·л)	0,2–0,54	0,45 ± 0,03	0,78 ± 0,1*	< 0,05
Тимолова проба, од.	0–5	4,2 ± 0,03	6,3 ± 0,05*	< 0,05
ЛФ, ммоль/л	1,2–5,0	4,6 ± 0,12	6,5 ± 0,06*	< 0,05
ГГТП, мкмоль/л	30–55	52,5 ± 1,4	66,9 ± 2,1*	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	4,2–5,6	5,3 ± 0,06	6,1 ± 0,05*	< 0,05
Бета-ліпопротеїди, г/л	3,2 ± 0,08	3,1 ± 0,05	4,3 ± 0,05*	< 0,05

Примітка. Вірогідність різниці відносно норми: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Стовпчик p — вірогідність між показниками в основній групі та групі порівняння.

вірогідне підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубину (в 2,5 разу відносно норми та показника основної групи; p < 0,05), зниження активності АЛТ у 2 рази (p < 0,01) та АСТ у 1,7 разу (p < 0,05) відносно показників групи порівняння.

Таким чином, отримані дані вказують на недостатню ефективність традиційного лікування і підтверджують потребу у введенні в терапевтичний комплекс ефективніших детоксикаційних та гепатозахисних препаратів, зокрема «Гепадифу».

Висновки

У клінічному плані у хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням у період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС спостерігаються диспепсичний, гепатоспленомегалічний, астеноневротичний або астенодепресивний симптомокомплекс.

Для пацієнтів з ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням характерні помірні порушення з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубину за

рахунок фракції прямого білірубину, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз — АЛТ та АСТ, показника тимолової проби, помірне підвищення активності в сироватці крові екскреторних ферментів — ЛФ та ГГТП, а також збільшення вмісту холестерину та β-ліпопротеїдів, що свідчило про наявність холестатичного компоненту під час загострення хронічної поєднаної патології ГБС.

Введення «Гепадифу» в комплекс лікування хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням сприяє поліпшенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників, що характеризують функціональний стан печінки, що дає змогу досягнути клініко-біохімічної ремісії.

Перспектива подальших досліджень

Перспективою наших подальших досліджень є продовження дослідження фармакологічних механізмів «Гепадифу», зокрема його впливу на показники метаболічного гомеостазу у хворих на ХТГ у поєднанні з ХНХ та ожирінням.

Список літератури

- Архій Е.Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum / Е.Й. Архій, О.М. Паш // Біологіческая терапия.— 2006.— № 2.— С. 11–16.
- Гепадиф: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 03.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 726.
- Генинг Т.П. Система «ПОЛ — антиоксидант еритроцитів и ткани печени» в условиях хронического токсического гепатита и его коррекции аскорбиновой кислотой / Т.П. Генинг, Л.А. Белозерова // Вестн. новых мед. технологий.— 2005.— № 2.— С. 72.
- Губергриц Н.Б. Эффективность гепадифа в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома / Н.Б. Губергриц, Е.Ю. Голуб // Клініч. та експер. патол.— 2008.— Т. 7, № 3.— С. 142–146.
- Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Масва.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.— 96 с.
- Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга.— Луганск: Изд-во ЛГМУ, 2000.— 170 с.
- Ивашкин В.Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— Т. 17, № 1.— С. 4–8.
- Зелінська Н.Б. Лікування метаболічного синдрому у дітей із застосуванням препарату Гепадиф / Н.Б. Зелінська, Т.М. Бегутова // Клініч. ендокринолог. та ендокрин. хірургія.— 2008.— № 1.— С. 71–77.

9. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // *Клин. мед.*— 2000.— № 1.— С. 56—58.
10. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.— К.: Морион, 2002.— 160 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Руководство для врачей [15-е изд.].— М.: Новая Волна, 2005.— С. 633—634.
12. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // *Довідки та здоров'я.*— 1997.— № 3.— С. 33—35.
13. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // *Сучасна гастроентерол.*— 2008.— № 6 (44).— С. 6—9.
14. Передерий В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин // *Сучасна гастроентерол.*— 2008.— № 3.— С. 81—83.
15. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В. Полунина, И.В. Маев // *Фарматека.*— 2006.— № 12 (127).— С. 63—71.
16. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова.— СПб: Крылов, 2008.— 192 с.
17. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громашевской.— К.: МЗ Украины, 1990 — 64 с.
18. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату та альфа-токоферолу на ферментативну активність системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, на тлі ожиріння // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.*— К.; Луганськ; Харків, 2007.— Вип. 1—2 (76—77).— С. 407—416.
19. Шаповалова І.О. Стан системи глутатіону у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням при застосуванні нуклеїнату та α -токоферолу // *Укр. мед. альманах.*— 2009.— Т. 12, № 2.— С. 191—195.
20. Ogden C. The epidemiology of obesity / C. Ogden, S. Yanovski, M. Carrol // *Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 132.— P. 2087—2102.
21. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Limmerman // *Cur. Gastr. Reports.*— 2007.— Vol. 3.— P. 38—48.
22. William M. Lee. Drug-Induced Hepatotoxicity / W.M. Lee // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349, N 5.— P. 474—485.

И.А. Шаповалова

Оценка эффективности препарата «Гепадиф» при хроническом токсическом гепатите в сочетании с хроническим некалькульозным холециститом и ожирением

Изучена эффективность препарата «Гепадиф» при лечении больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом и ожирением. Установлено, что препарат имеет преимущества относительно общепринятых гепатопротекторов, поскольку способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания и нормализации биохимических показателей.

I.A. Sharovalova

The assessment of Hepadif efficiency at chronic toxic hepatitis, combined with chronic non-calculous cholecystitis and obesity

Efficiency of Hepadif in the treatment of the patients with chronic toxic hepatitis, combined with a chronic uncalculous cholecystitis and obesity was studied. It has been established that this preparation has advantages over the traditional hepatoprotectors as it promotes rapid removal of the clinical manifestations of the disease and normalization of biochemical.

Контактна інформація

Шаповалова Ірина Олександрівна, к. мед. н., доц. кафедри
91002, м. Луганськ, квартал Леваневського, 2, кв. 2

Стаття надійшла до редакції 20 листопада 2009 р.