



И.Н. Скрипник

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

## Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени

### Ключевые слова

Медикаментозные поражения печени, патогенез, диагностика, лечение, эссенциальные фосфолипиды, профилактика.

Медикаментозные поражения печени представляют чрезвычайно важную и трудно разрешимую задачу в диагностическом, лечебном и профилактическом аспектах, так как нет патогномичных диагностических критериев, широко распространена в клинической практике полипрагмазия и невозможно учитывать ранее перенесенные заболевания печени.

Проблема лекарственной гепатотоксичности приобретает особую актуальность в современной гепатологии, убедительными свидетельствами чего являются регистрируемая частота побочных эффектов лекарств (у 1–10 больных на 1000 случаев), а также соотношение встречаемости острых вирусных гепатитов к лекарственным, равное 4–6:1 [30].

Известно более 1000 лечебных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием [21]. Лекарственные поражения печени — причина 2–5 % госпитализаций по поводу желтухи и 10–20 % случаев развития фульминантной формы печеночной недостаточности (Западная Европа — 15–20 %, Япония — 10 %, Россия — 5 %) [8, 17].

Лекарственная гепатотоксичность является основной причиной острой печеночно-клеточной недостаточности (ОПКН) как показания к трансплантации печени в США (1990–2002 гг.), из них 15 % случаев вызваны приемом парацетамола [28].

Сложность диагностики лекарственных поражений связана с поздним установлением гепатотоксичности. Так, гепатотоксичность ацетилсалициловой кислоты установлена спустя 100 лет,

папаверина — через 40 лет, амиодарона — спустя 25 лет от начала их широкого использования в клинической практике [10].

Особую актуальность приобретает широкое использование самими пациентами и назначение врачами биологически активных добавок, отдельные компоненты которых (ретинол, корень валерианы, железо, тестостерон) обладают гепатотоксичностью [23]. Вышеуказанные факты свидетельствуют о важности регистрации побочных эффектов лекарственных препаратов, так как часто острые лекарственные гепатиты (ОЛГ) относят к разряду идиопатических. Они чаще развиваются на фоне патологических изменений в печени и обусловлены большими суточными и курсовыми дозами лекарств, а также полипрагмазией.

Выделяют несколько факторов риска лекарственного повреждения печени [19].

#### 1. Исходное состояние:

- степень печеночно-клеточной недостаточности, которая максимально выражена при циррозе печени;
- снижение кровотока — для лекарств, метаболизирующихся при первом прохождении через печень;
- нарушение процессов окисления (прием барбитуратов, «Элениума»), глюкуронидизации (за исключением морфина);
- снижение синтеза альбумина печенью, что приводит к уменьшению белковосвязывающей способности плазмы. При этом задерживается элиминация бензодиазепинов.

## 2. Возраст и пол:

- у пожилых людей снижается экскреция лекарств, подвергающихся биотрансформации в I стадии, что обусловлено уменьшением объема печени и кровотока в ней, а не угнетением активности цитохрома P450;

- у женщин лекарственные поражения печени встречаются чаще, чем у мужчин. У детей реакции на лекарства возникают преимущественно в случае передозировки.

## 3. Генетические дефекты, предрасполагающие к развитию ОЛГ при приеме препаратов:

- дефицит цитохрома P450 D6 (CYP2 D6) — пергексиленовый ОЛГ;
- дефицит цитохрома P450 2C19 (CYP2 C19);
- атрий-фенобарбитал, фебарбамат, дифебарбамат;
- дефицит сульфоксидации — фенотиазины;
- дефицит глутатионсинтазы (1:10 000) — парацетамол (оксипролинурия и гемолитическая анемия);
- дефицит глутатион-S-трансферазы — такрин.

### Патогенез

Механизм действия лекарств на печень неодинаковый. Одни медикаменты могут быть антигенами, другие, являясь химически активными веществами, вступают в соединения с белками и превращаются из гаптенных в полноценные антигены, а некоторые вещества могут служить протоплазматическими ядами. Таким образом, одни медикаменты имеют прямое гепатотоксическое действие, другие — непрямое [9]:

#### Механизмы лекарственных поражений:

- прямое или непрямое токсическое действие — внутренние гепатотоксины (фосфор, парацетамол, хлороформ,  $CCl_4$ ) оказывают прямое повреждающее действие на печень посредством образования ковалентных связей с клеточными молекулами ( $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ), что приводит к цитолизу и инактивации ферментных систем;

- идиосинкразическая стимуляция гипериммунных реакций (фенитоин, изониазид, галотан, вальпроат натрия). Идиосинкразические реакции не зависят от дозы и не воспроизводятся у животных. Клинические проявления в виде сыпи, лихорадки и эозинофилии однотипны у всех больных.

Метаболизм медикаментозных средств осуществляется в две стадии.

I стадия печеночной биотрансформации — метаболиты лекарств более гепатотоксичны, чем сами фармакологические препараты. Биотрансформация осуществляется благодаря окислительным процессам, которые связаны с микросомальной фракцией цитохрома P450 и ферментами митохондрий.

II стадия печеночной биотрансформации — связывание метаболитов лекарств I фазы с разнообразными субстратами (глутатионом, сульфатом, глюкуроидами), которые их обезвреживают. Образованные соединения выводятся с желчью и мочой.

Острые медикаментозные повреждения печени могут протекать в виде как чистых гепатитоподобных форм, так и холестатического варианта заболевания.

Медикаментозные средства, которые вызывают гепатитоподобное повреждение печени: изониазиды, пиразинамид, этионамид, этамбутол, канамицин, этакриловая кислота, метилдопа и др. В большинстве случаев безжелтушного варианта медикаментозный гепатит протекает бессимптомно. Только регулярное исследование функциональных проб печени помогает своевременно диагностировать наличие активного патологического процесса в печени [25].

### Классификация

В зависимости от степени повышения активности АлАТ и ЩФ выделяют три типа медикаментозных поражений печени (табл. 1).

#### Особенности клинического течения и диагностики

Особенностью клинического течения лекарственно индуцированных поражений печени является имитация различных нозологических форм поражения печени, что чрезвычайно затрудняет диагностику [24].

Клиническая картина у больных с медикаментозным поражением печени характеризуется адинамией, как правило, тупой болью в правом подреберье, гепатомегалией (не более 2–3 см ниже края реберной дуги), наблюдаемой у 2/3 больных; желтухой, диспепсическими расстройствами.

При гепатоцеллюлярном типе лекарственно индуцированных поражений печени повышается активность аминотрансфераз (более чем в

Таблица 1. Типы медикаментозных поражений печени

Тип	АлАТ	Щелочная фосфатаза	Соотношение АлАТ: ЩФ
Гепатоцеллюлярный	$\geq 2$	Норма	$\geq 5$
Холестатический	Норма	$\geq 2$	$\leq 2$
Смешанный	$\geq 2$	$\geq 2$	2–5

Таблиця 2. Фактори, впливаючі на чутливість к медикаментам

Фактор	Характеристика впливу
Возраст	Молодые лица более чувствительны к ацетилсалициловой и вальпроевой кислотам, пожилые люди — к изониазиду, галотану и парацетамолу
Пол	У женщин медикаментозное поражение печени развивается чаще вследствие меньшей массы тела и склонности к аутоиммунному гепатиту (при приеме алкоголя, метилдопы, нитрофурантоина)
Способ введения	Гепатотоксичность тетрациклина проявляется при парентеральном введении
Взаимодействие лекарств	Вальпроевая кислота усиливает холестаза, вызванный приемом хлорпромазина. Рифампицин потенцирует гепатотоксичность изониазида. Регулярное употребление алкоголя усиливает гепатотоксичность парацетамола и изониазида

2 раза) у 90 % больных, наиболее чувствительным индикатором цитолиза гепатоцитов является АлАТ. Увеличиваются активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), гипергаммаглобулинемия, и у 2/5 больных регистрируется повышение тимоловой пробы (индикаторов иммунновоспалительного синдрома).

В отличие от вирус-ассоциированного (преимущественно перипортального) поражения печени структурное выражение токсического влияния лекарственных препаратов и наркотических средств реализуется в центрлобулярной зоне. Универсальными структурными маркерами гепатотоксического воздействия являются макроvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаза, центрлобулярные некрозы, присутствие эозинофилов в клеточных инфильтратах и центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз. Внутриклеточная перестройка гепатоцита включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального аппарата [6].

Следует выделять факторы, влияющие на чувствительность к лекарственным препаратам (табл. 2).

Цитолитический тип лекарственного поражения печени вызывают достаточно широко назначаемые парацетамол, изониазид и др. (табл. 3).

Особенностью биоптатов печени наркозависимых пациентов с маркерами хронического гепатита С и С+В является центрлобулярная дистрофия гепатоцитов, выраженная гиперплазия лимфоидной ткани с формированием крупных лимфоидных агрегатов и фолликул в портальной строме (80 % случаев). В общей популяции больных вирусным гепатитом С лимфоидные фолликулы обнаруживают реже. В 60 % случаев в составе клеточного инфильтрата портальных зон и в просветах синусоидов встречались эозинофилы, которые являются маркера-

Таблиця 3. Препараты, вызывающие цитолитический тип лекарственного гепатита

Парацетамол	Гепатотоксичен в дозе более 7,5 г (риск увеличивается в пожилом возрасте, при злоупотреблении алкоголем)
Хлорзоксазон	Миорелаксант центрального действия (начало — через 1 нед, а может и через несколько лет от начала приема); АлАТ, АсАТ ↑ в 35—50 раз, гипербилирубинемия
Наркотики (кокаин)	АлАТ, АсАТ ↑ в 100—150 раз; ДВС-синдром; механизм — повреждение III зоны (вследствие ишемии)
Анестетические средства (галотан, энфлуран, изофлуран)	АлАТ и АсАТ ↑ в 10—20 раз; ЩФ ↑ в 2 раза; повреждающий агент галотана — метаболит трифтороацетил гамед
Изониазид	Гепатит через 4—6 мес (в скрытой форме); АлАТ, АсАТ ↑ в 20 % случаев; риск гепатита ↑ с возрастом и при одновременном приеме рифампицина
Метилдопа (альдемет)	Гепатит через 6—12 нед; АлАТ и АсАТ ↑ в 5—10 раз; чаще у женщин (симулирует аутоиммунный гепатит)
Ловастатин	АлАТ и АсАТ ↑ в 2—5 раз
Хинидин	Цитолит с развитием местных некрозов
Гидралазин	Гепатоцеллюлярный и гранулематозный типы поражения
Кетоконазол	↑ АлАТ и АсАТ, особенно у женщин; раннее определение уровня ферментов
Бильтрицид	↑ АлАТ и АсАТ; холестаза (сильный кожный зуд, желтуха)

ми лекарственного или паразитарного поражения печени [6].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) вызывают разнообразные поражения печени, особенно при длительном и неконтролируемом приеме: от транзиторного повышения уровней цитолитических ферментов до фульминантного гепатита [20]. Как правило, в ежедневной практике врачи уделяют пристальное внимание профилактике желудочно-кишечных кровотечений при приеме больными НПВП, совершенно не учитывая токсического эффекта данной группы препаратов на печень в виде цитолиза или цитолитически-холестатических изменений, а при факторах риска — тяжелых поражений печени.

Прием «Бильтрицида» больными хроническим описторхозом вызывал развитие выраженного астено-вегетативного синдрома, усиление абдоминального болевого синдрома, повышение биохимических маркеров цитолиза (повышение активности АлАТ и АсАТ), приводя к диффузному фиброзу печени и поджелудочной железы, что свидетельствует о фиброгенном эффекте препарата [6].

Диагностика медикаментозного поражения печени базируется на анамнестических данных — приеме гепатотоксичных препаратов или идиосинкразии к медикаментам в прошлом.

Сложность диагностического алгоритма заключается в возникновении гепатита или холестаза через 5—90 сут после первого приема лекарственного препарата. Следует понимать, что гепатотоксическим эффектом может обладать любое лекарство.

#### *Лечебная тактика*

Тактика врача при подозрении на лекарственные поражения печени приведена в табл. 4.

Срочная отмена препарата, который вызвал поражение печени, в случае гепатоцеллюлярного типа лекарственного гепатита приводит к улучшению биохимических показателей в течение 2 нед. При холестатическом или смешанном типе процесс восстановления функции органа несколько торпиднее — положительная динамика отмечается через 4 нед. Если же биохимические сдвиги существуют более длительное время, необходимо вести диагностический поиск сопутствующих заболеваний печени [2].

При гепатоцеллюлярном типе лекарственного гепатита препаратом выбора являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) — «Эссенциале® Н» и «Эссенциале® форте Н».

Установление факта дестабилизации мембран гепатоцитов, а также роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе цитолитического типа лекарственных поражений печени обуславливает необходимость во введении в организм экзогенных фосфолипидов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые способны восстанавливать структуру и функции клеточных мембран, модулировать энзимный ответ.

Основное действующее вещество оригинального фосфолипидного препарата «Эссенциале® Н» и «Эссенциале® форте Н» — ЭФЛ (субстанция ЭФЛ). Главный компонент ЭФЛ — фосфатидилхолин, в молекуле которого одна из трех гидроксильных групп глицерина связана с фосфорной кислотой и посредством эфирной связи соединена с холином.

Существует семь фракций фосфатидилхолина с различным содержанием жирных кислот, из которых преобладает качественно и количественно (52 %) фракция фосфатидилхолина — 1,2-диглицерилфосфатидилхолин (DLPC), характеризующаяся высоким содержанием ПНЖК — лино-

Таблица 4. **Тактика при лекарственных поражениях печени** (Ш. Шерлок, Дж. Дули, 2002)

Подозрение на любой препарат	Необходимо связаться с изготовителем и организациями, отвечающими за безопасность лекарственных препаратов
Лекарственный анамнез	Выясняют, какие принимали препараты, их дозы и продолжительность, принимали ли их в прошлом
Положительный эффект отмены препаратов	Снижение активности трансаминаз на 50 % в течение 8 сут после отмены
Повторный прием	Наблюдается редко (обычно случайно)
Исключение других заболеваний	Вирусные гепатиты, аутоиммунные поражения печени, обструкция желчных путей
Биопсия	По показаниям (отсутствие эффекта при отмене препарата, неуточненная этиология или тяжесть поражения, что требует пересадки печени или терапии стероидами)

левой, линоленовой и олеиновой. При этом в организме здорового человека ПНЖК типа DLPC составляют всего 1,3 % [1, 16].

Фосфатидилхолин занимает 50–70 % липидного компонента мембран цитоплазматической сети гепатоцитов. Поэтому терапия ЭФЛ называется «мембранной терапией», при которой присущие организму фосфолипиды замещаются DLPC.

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 фосфолипидов. Пространственная конфигурация ПНЖК обуславливает оптимальную для трансмембранного обмена веществ упаковочную плотность фосфолипидной структуры и определяет терапевтическое преимущество ЭФЛ перед другими фосфолипидами [5, 12, 13].

Спектр активности ЭФЛ: восстановление целостности мембран гепатоцитов, воссоздание структуры мембран, нормализация метаболического потенциала, активация мембранных фосфолипидзависимых ферментов, повышение детоксикационного экскреторного потенциала, антифибротические эффекты, метаболизм липидов в ходе синтеза липопротеинов в печени [11]. Открыты новые свойства ЭФЛ: подавление трансформации жирдепонирующих клеток печени (клеток Ито) в фибробласты; повышение активности коллагеназы; значительное уменьшение образования *in vivo* F<sub>2</sub>-изопростанов (маркеры ПОЛ) [8].

На экспериментальной модели токсического гепатита, вызванного введением крысам четыреххлористого углерода в арахисовом масле, Ch. Lieber (1997) показал, что применение ЭФЛ через 8 нед позволяет достоверно уменьшить фиброз и содержание коллагена в печени на 25–32 %, а также активность синдрома цитолиза.

Положительные результаты получены при использовании ЭФЛ в лечебных комплексах на фоне дезинтоксикационной терапии больных с токсическими поражениями печени, вызванными галогеновыми углеводородами, фосфорорганическими пестицидами, противэпилептическими препаратами [7].

На 30 различных моделях токсического гепатита в эксперименте (парацетамол, тетрациклин, индометацин) показан благоприятный эффект ЭФЛ, заключающийся в нормализации структуры мембран и органелл клетки, уменьшении и исчезновении некроза гепатоцитов, усилении регенерации клеток печени и снижении интенсивности образования соединительной ткани [4].

Препараты «Эссенциале® Н», «Эссенциале® форте Н» содержат соответственно 250 и 300 мг ЭФЛ без комплекса витаминов, что позволяет нивелировать риск развития гипервитаминоза, аллергических реакций и рекомендовать назначение адекватных терапевтических доз на длительный период. При пероральном приеме препарат хорошо переносится. Лецитин был сертифицирован FDA (Micromedex Inc., 2004) для использования у человека в категории «Generally recognized and safe» («проверен и безопасен»).

Таким образом, назначение ЭФЛ больным с цитолитическим типом медикаментозного гепатита позволяет физиологически восстановить детоксикационную функцию печени, состоящей на 80 % из мембранных структур.

Следует отметить, что выделение факторов риска лекарственного повреждения печени (заболевания печени, возраст и пол, генетические дефекты ферментов) не позволяет в полной мере предотвратить развитие медикаментозного гепатита.

Цель исследования — изучить патогенетические механизмы гепатотоксичности при гепатоцеллюлярном типе медикаментозного поражения печени и разработать эффективные методы лечения и профилактики.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 28 больных онкогематологического профиля в возрасте от 18 до 75 лет с гепатоцеллюлярным типом медикаментозного гепатита, которые получали курсы химиотерапии по поводу острой лимфоцитарной лейкемии (n = 7), острой миелоцитарной лейкемии (n = 9), хронического миелолейкоза (n = 5), неходжкинской лимфомы (n = 7).

Диагнозы «острая лейкемия», «хроническая лейкемия», «неходжкинская лимфома» верифицированы на основании данных клинической картины и лабораторных методов (гемограмма, результаты цитологического, цитохимического, иммунологического исследований стернального пунктата).

У всех больных диагноз медикаментозного поражения печени устанавливали на основании клинической картины (жалобы, анамнез, данные осмотра), результатов УЗИ (размеры, картина паренхимы печени, диаметр портальной вены, размеры селезенки), верхней эндоскопии, лабораторных данных (показатели трансаминазы, ГГТП, щелочной фосфатазы, билирубина, протеинограммы, тимоловой пробы, коагулограммы, гемограммы, анализа мочи, копрограммы).

В качестве базисных химиотерапевтических средств по поводу онкогематологической пато-

логии больные получали цитостатические средства — онковин, «Адриабластин», флударабин, «Миелосан», препараты гидроксимочевины, «Циклофосфан». При выраженном артралгическом и оссалгическом синдроме больным по показаниям назначали нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, мелоксикам).

Исходно до лечения у 5 (17,6 %) больных наблюдался цитолитический синдром легкой степени. В результате лечения цитостатиками у больных повысилась активность АлАТ и АсАТ ( $(3,4 \pm 0,52)$  и  $(1,3 \pm 0,19)$  мкмоль/(ч·л) соответственно) при нормальных значениях активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует о гепатоцеллюлярном типе медикаментозного поражения печени. Отрицательные скрининговые маркеры вирусных гепатитов HbsAg и анти-НСV, определяемые иммуноферментным методом, позволили исключить вирусное инфицирование организма.

Наряду с традиционными общеклиническими, биохимическими и инструментальными методами исследования изучали концентрацию ТБК-реактантов [15], уровень перекиси водорода методом йодометрического титрования [22] и активность супероксиддисмутазы (СОД) [27], а также уровень молекул средней массы в крови [3].

Детоксическую функцию печени оценивали по активности аргиназы сыворотки крови модифицированным методом определения орнитина по Chinard [18].

На фоне основного курса лечения больным назначали ЭФЛ: «Эссенциале® Н» по 10 мл (500 мг) внутривенно струйно на аутокрови в течение первых 10 сут одновременно с пероральным приемом «Эссенциале® форте Н» по 2 капсулы 3 раза в 1 сут (1,8 г/сут) в течение 1,5 мес.

Эффективность лечения оценивали по степени выраженности динамики клинических, лабораторных и инструментальных данных, отражающих динамику течения медикаментозного поражения печени. Степень патологического изменения каждого диагностического признака оценивали как: 0 — отсутствует, 1 — слабо выражено, 2 — умеренно выражено, 3 — сильно выражено.

Результаты исследований проанализированы с использованием методов вариационной статистики. Достоверность отличий при сравнении среднеарифметических величин определяли с помощью критерия Стьюдента. Для определения связи между двумя показателями в пределах одной выборки использовали коэффициент парной корреляции Пирсона ( $r$ ). Все расчеты вы-

полнены с помощью статистического пакета прикладных программ Static 5.3.

### Результаты и их обсуждение

У больных с медикаментозным поражением печени в результате приема химиотерапевтических средств и НПВП отмечались астено-вегетативный синдром среднетяжелой степени, умеренно выраженные синдромы диспепсии, гепатомегалии, цитолиза, иммунного воспаления (табл. 5).

При этом на фоне цитостатической терапии отмечается увеличение активности цитолитических ферментов (АлАТ — в 5 раз, АсАТ — в 2 раза), ГГТП (в 2,1 раза) и тимоловой пробы (в 1,9 раза) по сравнению с практически здоровыми. Концентрация билирубина в сыворотке крови больных достоверно увеличивалась в 2,7 раза по сравнению с нормальными показателями (табл. 6). Повышение активности аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) и ГГТП, а также увеличение концентрации билирубина в крови на фоне цитостатической терапии расценивались нами как диагностические маркеры медикаментозного поражения печени в результате полихимиотерапии.

Весомый вклад в реализацию мембранодеструктивного эффекта у больных онкогематологического профиля в результате полихимиотерапии вносит активизация процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует увеличение концентрации ТБК-реактантов в 4 раза, перекиси водорода — в 2,2 раза на фоне значительного ингибирования (в 2,3 раза) активности СОД крови — основного фермента антиоксидантной защиты (табл. 7).

Таблица 5. **Выраженность клинических и лабораторных показателей у больных онкогематологического профиля с медикаментозно-индуцированным поражением печени, баллы ( $M \pm m$ )**

Показатель	До лечения	После лечения
Астеновегетативный синдром	$2,3 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,4^*$
Диспепсический синдром	$1,7 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,2^*$
Гепатомегалия	$1,3 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,3^*$
Иммуновоспалительный синдром	$1,1 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2^*$

Примечание. \*Достоверные отличия между показателями до и после лечения.

Таблиця 6. Динамика изменения биохимических показателей у больных с медикаментозным поражением печени (M ± m)

Показатель	До лечения	После лечения	Практически здоровые
АлАТ, ммоль/(ч·л)	3,4 ± 0,52*	1,3 ± 0,4*	0,68 ± 0,12
АсАТ, ммоль/(ч·л)	0,92 ± 0,19*	0,6 ± 0,14*	0,45 ± 0,1
ГГТП, ЕД/л	98,4 ± 9,5*	61,5 ± 6,2*	49 ± 6,7
Билирубин, мкмоль/л	43,6 ± 3,9*	23,4 ± 1,8*	16,4 ± 2,3
ЩФ, ЕД/мл	110,4 ± 9,3	105,1 ± 8,6	99,4 ± 8,4
Тимоловая проба, усл. ед.	5,8 ± 0,2*	4,3 ± 0,5*	3,0 ± 0,4

Примечание. \* Разница с практически здоровыми достоверна.

Таблиця 7. Показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса у онкогематологических больных с медикаментозным поражением печени (M ± m)

Показатель	До лечения	После лечения	Практически здоровые
ТБК-реактанты, мкмоль/л	1,2 ± 0,09*	0,6 ± 0,05*	0,3 ± 0,02
Перекись водорода, ммоль/л	10,7 ± 0,8*	7,2 ± 0,6**	4,8 ± 0,9
СОД, усл. ед./мл	1,5 ± 0,17*	2,5 ± 0,12**	3,5 ± 0,1

Примечание. \* Разница с практически здоровыми достоверна.

Установлена прямая корреляционная связь между увеличением активности АлАТ и уровнем перекиси водорода в крови ( $r = +0,76$ ).

При этом снижается в 2 раза детоксикационный потенциал печени, который характеризует активность аргиназы крови (рисунок). Уровень молекул средней массы повышался в 1,6 раза по сравнению с практически здоровыми.

На фоне 1,5-месячной терапии «Эссенциале® Н» и «Эссенциале® форте Н» отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных синдромов: астеновегетативного, диспепсического, гепатомегалии и иммуновоспалительного, степень выраженности которых достоверно снижалась соответственно в 1,4; 1,8; 2,2 и 1,6 раза по сравнению с показателями до лечения (см. табл. 5).

Лечение больных с медикаментозно-индуцированным поражением печени оригинальным препаратом эссенциальных фосфолипидов приводит к снижению выраженности цитолитического синдрома через 1,5 мес терапии. Так, активность АлАТ крови снизилась в 2,6 раза, АсАТ — в 1,5 раза по сравнению с показателями до лечения. При этом снизились в 1,6 раза активность ГГТП крови и в 1,3 раза — показатель тимоловой пробы (см. табл. 6).

«Эссенциале® Н» и «Эссенциале® форте Н» оказывают выраженный антиоксидантный эффект при токсическом поражении печени: на фоне лечения эссенциальными фосфолипидами

в 2 раза снижается концентрация ТБК-реактантов крови, что отражает состояние процессов ПОЛ на фоне одновременного повышения в 1,6 раза активности СОД крови. Концентрация перекиси водорода, обладающей цитотоксическим эффектом, снижается в 1,5 раза (см. табл. 7).

Весьма важным свойством «Эссенциале® Н» и «Эссенциале® форте Н» является повышение детоксической функции печени — увеличение активности аргиназы крови в 1,6 раза и снижение в 1,3 раза уровня молекул средней массы

Рисунок. Активность аргиназы, уровень молекул средней массы крови у больных онкогематологического профиля с медикаментозным поражением печени

Достоверные изменения: \* между показателями практически здоровых лиц и больных до лечения; \* до и после лечения.

как показателя метаболической интоксикации (см. рисунок).

По данным В.Т. Ивашкина и соавторов [6], на фоне полихимиотерапии наблюдается значительная редукция опухолевой инфильтрации печени в печеночных путях, синусоидах, уменьшение образования крупных очагов бластной инфильтрации в паренхиме печени и перивенулярных муфтах, внутри- и внеклеточный холестаза с расширением желчных капилляров с наличием в их просветах желчных тромбов.

Нами ранее также была доказана высокая эффективность комбинированной терапии эссенциальными фосфолипидами при гепатоцеллюлярном типе медикаментозного гепатита у больных онкогематологического профиля, которые получали курсы химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза, характеризующейся активизацией белковосинтетической и детоксической функций печени [14].

Однако следует отметить, что полной нормализации клинических и лабораторных показателей у больных с медикаментозным поражением печени на фоне 1,5-месячной терапии эссенциальными фосфолипидами не отмечено, что свидетельствует о необходимости проведения гепатопротекторной терапии в течение минимум 3 мес для получения достаточного гепатопротекторного эффекта или увеличения суточной дозы препарата минимум в 2 раза. Ранее в клинических исследованиях на больных с вирусно-алкогольным поражением печени (хронический гепатит С и алкоголь) С. Lieber и соавторы [26] доказали целесообразность повышения суточной дозы эссенциальных фосфолипидов до 4,5 г на фоне базисной противовирусной терапии в целях достижения оптимального клинического, биохимического, морфологического и вирусологического ответов на лечение.

Таким образом, в развитии медикаментозно индуцированных поражений печени гепатоцеллюлярного типа важную роль играет активизация свободно-радикального окисления на фоне снижения антиоксидантной защиты и процессов детоксикации. Препаратами выбора для лечения больных с гепатоцеллюлярным типом медикаментозного поражения печени являются оригинальные лекарственные препараты с высокой доказательной базой — «Эссенциале® Н» и «Эссенциале® форте Н», которые необходимо назначать в течение длительного время (3 мес и

более) для достижения выраженного гепатопротекторного эффекта.

Эффективным методом снижения частоты и тяжести медикаментозно индуцированных поражений печени является профилактика гепатотоксических реакций, которая заключается в следующем:

1. Идентификация гепатотоксичности в предрегистрационных исследованиях новых лекарственных веществ и в клинической практике (исследование ранних и отсроченных эффектов на нескольких видах животных и у людей разных национальностей всех возрастных групп, а также у пациентов с заболеваниями печени).

2. Контроль нежелательных реакций со стороны печени у конкретных больных (регулярный контроль активности АлАт и АсАТ — каждый месяц первые 6 мес, своевременная отмена препарата при нарушении печеночных проб). При лечении изониазидом активность трансаминаз определяют через 3 и 4 нед от начала лечения, и при повышении активности ферментов в 3 раза и более препарат отменяют. Повышение активности трансаминаз — надежный показатель необходимости отмены препарата.

3. Одновременное назначение препаратов с гепатопротекторным действием (при приеме изониазида, антиретровирусных и противоопухолевых средств), в частности ЭФЛ.

Тщательное изучение лекарственных препаратов в доклинических и клинических исследованиях не позволяет избежать появления на рынке препаратов с гепатотоксическими побочными эффектами. Следует учитывать, что гепатотоксичность не является основанием для отказа в регистрации нового препарата.

Таким образом, медикаментозные гепатиты являются актуальной проблемой гепатологии, требующей своевременной диагностики и лечения. Профилактику прогнозируемых гепатотоксических реакций нужно проводить путем дифференцированного назначения гепатопротекторов, что является эффективным методом снижения частоты и тяжести медикаментозных гепатитов.

Средствами выбора для лечения и профилактики гепатоцеллюлярного типа медикаментозных гепатитов являются оригинальные препараты эссенциальных фосфолипидов — «Эссенциале® Н» и «Эссенциале® форте Н» с высокодоказательной базой клинических и экспериментальных исследований.



## Список літератури

- Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Климанцев С.А. Роль эссенциальных фосфолипидов в регуляции функциональных систем // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2007.— № 5.— С. 124—135.
- Буеверов А.О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить // Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол.— 2007.— № 5.— С. 13—19.
- Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело.— 1984.— № 3.— С. 138—140.
- Гундерманн К.И. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспективы гастроэнтерол. и гепатол.— 2002.— № 2.— С. 3—8.
- Гуревич К.Г. Возможности применения эссенциале при лекарственных поражениях печени // Фарматека.— 2007.— № 2.— С. 46—48.
- Ивашкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. и др. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол.— 2009.— Т. 19, № 2.— С. 20—29.
- Ивашкин В.Т., Федосына Е.А., Маевская М.В. и др. Сфера применения эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2008.— № 5.— С. 3—8.
- Калинин А.В. Достижения в лечении хронических болезней печени с применением эссенциальных фосфолипидов // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол.— 1998.— Т. 8, № 2.— С. 89—92.
- Мак Нелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии.— СПб: Бинном; Невский диалект, 1998.— 1023 с.
- Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клин. фармакол. и терапия.— 2005.— Т. 14, № 1.— С. 10—14.
- Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей.— 4-е изд.— М.: Медицина, 2005.— 768 с.
- Скрипник І.М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології // Consilium Medicum Ukraina.— 2007.— Т. 1, № 5.— С. 11—15.
- Скрипник І.Н. Медикаментозные гепатиты: современные аспекты диагностики и лечения // Consilium Medicum.— 2008.— Т. 10, № 8.— С. 48—52.
- Скрипник І.Н., Ворошилова Т.А. Медикаментозные гепатиты: роль и место эссенциальных фосфолипидов // Тезисы VIII съезда НОГР.— М.: Анахарсис, 2008.— С. 136—138.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича.— М.: Медицина, 1977.— С. 66—68.
- Ушкалова Е. Лекарственные поражения печени // Врач.— 2007.— № 3.— С. 22—26.
- Хазанов А.И. Острый лекарственный гепатит // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова.— М.: Миклош, 2007.— 602 с.
- Храмов В.А., Листопад Г.Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лаб. дело.— 1973.— № 10.— С. 591—592.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук. / Пер. с англ.; Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.— М: Гэотар Медицина, 2002.— 864 с.
- Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Гепатотоксичность НПВП: существует ли реальная угроза? // Укр. ревматол. журн.— 2009.— № 1.— С. 33—39.
- Bjornsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology.— 2005.— Vol. 42.— P. 481—489.
- Graf E., John T.P. Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay // J. Clin. Chem.— 1980.— Vol. 26, N 5.— P. 658—660.
- Kafrouni M.I., Anders R.A., Verma S. Гепатотоксичность, обусловленная применением диетических добавок, содержащих анаболические стероиды // Clin. Gastroenterology and Hepatology. Укр. изд.— 2009.— Т. 2, № 3.— С. 163—167.
- Kasper H.U., Drebber U., Hirsch I., Dienes H. Morphologische veränderungen der medikamenteninduzierten Leberschädigung // Pathologie.— 2006.— Bd. 27.— S. 175—181.
- Kuntz L., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice.— Berlin: Springer-Verlag, 2002.— P. 56—59.
- Lieber C.S., Anand B., Dini T.J. et al. Polyenylphosphatidylcholine in beneficial for the treatment of hepatitis C patients // Hepatology.— 2005.— Vol. 42, N 4 (suppl. 1).— P. A659.
- Mirsa H.P., Fredovich J. The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and simple assay for superoxide dismutase // JAMA.— 1972.— Vol. 247, N 10.— P. 3170—3175.
- Russo M., Galanko J., Shrestha R. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States // Liver Transpl.— 2004.— Vol. 10, N 8.— P. 1018—1023.
- Teschke R. Drug-induced liver diseases // J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 40, N 5.— P. 305—326.

## І.М. Скрипник

## Есенціальні фосфоліпіди в лікуванні і профілактиці медикаментозних уражень печінки

У статті викладено сучасні дані з проблеми патогенезу, діагностики та лікування медикаментозних уражень печінки. Наведено результати власних досліджень патогенетичних механізмів розвитку медикаментозно-індукованих гепатитів у онкогематологічних хворих. Обґрунтовано доцільність лікування хворих з гепатоцелюлярним типом медикаментозного гепатиту препаратами есенціальних фосфоліпідів, які ефективно інгібують процеси перекисного окиснення, підвищують антиоксидантний статус, активність процесів детоксикації. Зроблено висновок про необхідність проведення тривалого курсу гепатопротекторної терапії (3 місяці і більше) з метою досягнення стійкого мембраностабілізуючого ефекту.

I.N. Skrypnyk

## Essential phospholipids in the treatment and prophylaxis of medicinal liver lesions

The article presents the modern data on the issues of pathogenesis, diagnostics, treatment and prophylactic of medicinal liver lesions. The results of own investigations of pathogenetical mechanisms of drug-induced hepatitis development in cancer patients have been presented. The rationale for the treatment of patients with hepatocellular type of the drug-induced hepatitis with the use of essential phospholipids preparations has been substantiated as they effectively inhibit processes of peroxide oxidation, improve antioxidative status, activity of processes of detoxication. The conclusion has been made about the necessity of the long-term course hepatoprotective therapy (3 months and more) aimed on the achievement of stable membrane – stabilizing effect.

---

### Контактна інформація

Скрипник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
36024, м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. ВДНЗ УМСА  
Тел. (05322) 2-43-95

*Стаття надійшла до редакції 16 серпня 2009 р.*