

из практики

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ И НЕКОТОРЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

И. Зверков, доктор медицинских наук, профессор
Центральная государственная медицинская академия
Управления делами Президента РФ, Москва
E-mail: prof.igor.zverkov@mail.ru

Оценивается эффективность препарата Силимар в лечении больных лекарственным гепатитом с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии.

Ключевые слова: гепатология, онкология, показатели синдромов цитолиза и холестаза, клинические проявления, лекарственный гепатит, химиотерапия, Силимар.

Известно, что лекарственный гепатит (ЛГ) может иметь различной интенсивности синдром холестаза, который встречается в 11–55% случаев [1, 2]. Клиническим проявлением этого синдрома служит кожный зуд, однако он бывает редко [2]. Появление желтухи при синдроме холестаза утяжеляет общее состояние больного.

Показано, что наиболее часто причинами ЛГ являются длительный прием противотуберкулезных средств и химиопрепаратов [5]. При проведении химиотерапии ЛГ возникает в 100% случаев [5, 6], при этом в хронический гепатит через 6–12 мес ЛГ трансформируется у 2% больных [3].

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза ЛГ, например, на синдром холестаза, в настоящее время широко используются производные S-аденозилметионина и урсодезоксихолевой кислоты [4]. Однако с экономической точки зрения эти препараты доступны далеко не всем больным. Препарат Силимар (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) обладает антиоксидантным действием, что позволяет использовать его при лечении ЛГ.

Силимар (силибинин) – это растительный гепатопротектор, содержащий очищенный сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой с флаволигнанами и флавоноидами, обладает гепатопротективным (тормозит развитие холестаза и процессы цитолиза), антиоксидантным и детоксикационным свойствами.

Целью нашей работы была оценка эффективности препарата Силимар в лечении больных ЛГ, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии.

На кафедре гастроэнтерологии ЦГМА УДП РФ (заведующий кафедрой – профессор О.Н. Минушкин) обследовано 30 больных ЛГ различной этиологии. Отбор больных производился с учетом **критериев включения** в протокол клинического исследования: 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 23 до 75 лет с развившимся ЛГ после химиотерапии по поводу онкологической патологии и уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), превышающим верхний лимит нормы как минимум в 1,5–3,0 раза. **Критерии исключения** – больные с метастазами в печень или в стадии цирроза печени; с тяжелыми сопутствующими заболеваниями – застойной сердечной недостаточностью, эндокринными расстройствами (диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом, миксидемой, синдром

Кушинга, ожирение, акромегалия); легочные обструктивные заболевания, тяжелые гнойные процессы; беременные женщины; наркоманы и лица с любой лекарственной зависимостью или индивидуальной непереносимостью лекарственных препаратов.

Больные получали перорально Силимар в дозе 2 таблетки 3 раза в сутки после еды в течение 1 мес.

В работе использовались следующие методы оценки: **УЗИ** с оценкой размеров печени и селезенки; **биохимические показатели** (оценка показателей цитолиза – АЛТ и аспаратаминотрансферазы – АСТ, холестаза – общего билирубина, холестерина – ХС, триглицеридов – ТГ, щелочной фосфатазы – ЩФ, гаммаглутаматтранспептидазы – ГГТ; общего белка и его фракций – альбуминов и глобулинов); **клинические показатели** (оценка боли и/или тяжести в правом подреберье, тошноты, слабости и утомляемости). Критерием эффективности действия Силимара явилась динамика указанных значений (исходно и через 1 мес после терапии).

Статистическую обработку полученных показателей производили с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 7.0 for Windows Office 2007. Для определения значимости средних показателей рассчитан Т-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий использован альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 поправкой Йетса для малых чисел. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Пациенты получали лечебную и профилактическую химиотерапию. Онкологическая патология была следующей: рак толстой кишки – 14 человек, рак молочных желез – 7, рак желудка – 1, рак поджелудочной железы – 2, рак яичников – 2, рак легких – 1, рак почек – 1, рак мочевого пузыря – 1 и рак эндометрия – 1 человек.

По результатам исследования у 60% больных показана минимальная степень активности ЛГ, у 40% пациентов – слабая и умеренная.

Одним из критериев эффективности терапии Силимаром служили **данные УЗИ печени и селезенки**:

- у 25 (83%) из 30 больных, закончивших 1-месячный курс терапии Силимаром, размеры печени в среднем исходно составляли: правая доля 12,6×12,2 см, левая – 7,6×7,2 см; после проведенного лечения толщина правой доли составила 12,2×12,2 см, левой – 7,2×7,2 см, при этом у 18 (72%) из 25 больных размеры печени не изменились, у 5 (20%) отмечена тенденция к уменьшению в среднем на 1–2 см (толщина как правой, так и левой доли), у 2 (8%) больных размеры печени увеличились в среднем на 1,0 см;
- у 5 (17%) из 30 пациентов с исходно нормальными параметрами печени в динамике наблюдения размеры не изменились.

Динамика **показателей биохимического анализа крови** представлена в табл. 1.

Результаты изучения биохимических показателей при лечении больных препаратом Силимар

Таблица 1

Показатель	Исходно, ЕД	После лечения, ЕД	Через 1 мес лечения, %		
			без изменений	снижение	повышение
АЛТ	82,4±11,6	34,2±6,5*	34,0	63,0	3,0
АСТ	58,4±7,6	35,5±6,9*	23,0	56,0	3,0
ГГТ	149,6±23,0	92,1±21,0	60,0	40,0	0,0
ЩФ	209,8±26,0	164,0±31,0	70,0	30,0	0,0
Общий билирубин	12,8±4,2	14,8±4,9	80,0	13,0	7,0
ХС	6,3±0,6	5,9±0,7	96,0	4,0	0,0
ТГ	1,6±0,2	1,20±0,18	100,0	0,0	0,0
Общий белок	73,1±6,4	74,6±6,1	86,0	7,0	7,0
Креатинин	80,4±7,1	77,8±7,9	86,0	7,0	7,0
Глюкоза	5,4±4,8	5,3±4,5	77,0	13,0	10,0

Примечание. * – по сравнению с исходным при лечении различия достоверны ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 1, исходно у больных отмечалось повышение АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ. В ходе лечения эти показатели были динамичны. При этом отмечены следующие изменения: **АЛТ** – у 19 (63%) больных данный показатель снизился, в том числе у 15 (79%) из 19 больных наблюдалась полная нормализация показателя. У 1 (3%) пациента зафиксировано повышение АЛТ с 2,6 до 3,1 норм (статистический разброс) и у 10 (34%) пациентов показатель не изменился. Уровень **АСТ** снизился у 17 (56%) больных, при этом у 15 (88%) из них наблюдалась нормализация показателя. У 1 (3%) пациента зафиксировано повышение АСТ с 2,6 до 3,3 норм (статистический разброс), у 12 (23%) пациентов показатель не изменился. У 12 (40%) больных отмечалось снижение **ГГТ**, в том числе у 6 (50%) из 12 больных наблюдалась нормализация показателя, у 18 (60%) таковой не изменился.

Снижение уровня **ЩФ** в среднем с 236,6 до 175,0 Ед. отмечалось у 9 (30%) больных, у 21 (70%) пациента он не изменился, у 13 (43%) больных исходно был повышен.

Показатели **общего билирубина, ХС, ТГ, общего белка, креатинина и глюкозы** на фоне проводимой терапии колебались в пределах нормальных значений.

Таким образом, за 1 мес терапии Силимаром наблюдали достоверное снижение уровня АЛТ (у 63% больных) и АСТ (у 56% пациентов) с нормализацией соответственно в 79 и 88% случаев; фиксировалась тенденция к уменьшению уровней ГГТ (у 40% больных) и ЩФ (у 30% пациентов) с нормализацией соответственно в 50 и 55% случаев. Показатели общего билирубина, ХС, ТГ, общего белка, креатинина и глюкозы при терапии Силимаром колебались в пределах нормальных значений.

Динамика **клинических проявлений** у больных ЛГ представлена в табл. 2.

После лечения боли и тяжесть в правом подреберье ($n=4$) купированы в течение 7–20 дней, тошнота и горечь во рту – 8–20 дней, слабость и утомляемость ($n=5$) – на 18-й и 30-й дни; у остальных ($n=21$) на 14-й и 20-й дни уменьшились интенсивность болей в животе ($n=2$), тошноты ($n=2$), слабости и утомляемости ($n=17$).

Представленные данные свидетельствуют о том, что у больных, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии, в 100% случаев развивалась ЛГ с синдромом

Результаты изучения клинических симптомов при лечении Силимаром

Таблица 2

Жалобы	Исходно (n=30)	Показатели через 1 мес терапии		
		не изменились	уменьшились	купированы
Боль или тяжесть в правом подреберье	6 (20%)	–	2 (7%)	4 (13%)
Тошнота	9 (30%)	–	2 (7%)	7 (23%)
Слабость, утомляемость	22 (73%)	–	17 (56%)	5 (17%)
Горечь во рту	9 (30%)	–	–	9 (30%)

холестаза. У 60% больных отмечена минимальная степень активности ЛГ, у 40% – слабая и умеренная. Это послужило основанием для проведения этим больным лечения препаратом Силимар с протективным эффектом действия.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

- у больных, оперированных по поводу рака и получавших курсы химиотерапии, в 100% случаев развивается ЛГ (чаще минимальной и реже – слабой и умеренной активности);
- больные, получающие курс химиотерапии, подлежат тщательному биохимическому и клиническому контролю;
- при развитии ЛГ на фоне химиотерапии может быть использован отечественный гепатопротектор Силимар, эффективность которого достаточно высока (63%);
- учитывая 100% развитие ЛГ у больных, получавших химиотерапию, может быть поставлен вопрос о профилактическом использовании гепатопротекторов в период химиотерапии.

Литература

1. Лечение основных проявлений болезней печени // Клин. фармакол. и терапия. – 1996; 1: 4–8.

2. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. – 2002; 6: 55–8.

3. Минушкин О.Н., Логинов С.И., Масловский Л.В. и др. Возможность клинико-лабораторной оценки фиброза печени в условиях поликлиники // Тер. арх. – 2007; 1: 19–23.

4. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии. Рассмотрение современных рекомендаций. // Эффективная фармакотерапия (гастроэнтерология). – 2012; 3: 14–20.

5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка / М., 2015; с. 15–24.

6. Пасечников В.Д., Чуков С.З., Котелевец С.М. Профилактика рака желудка на основе эрадикационной терапии предопухолевых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003; 4: 11–9.

DRUG-INDUCED HEPATITIS AND SOME MEDICAL APPROACHES

Professor *I. Zverkov*, MD

Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

The paper evaluates the efficacy of Silimar in the treatment of patients with drug-induced hepatitis concurrent with cholestatic syndrome, who have received chemotherapy for cancer.

Key words: hepatology; oncology; indicators of cytolysis and cholestasis; clinical manifestations; drug-induced hepatitis, chemotherapy, Silimar.