

ХОФІТОЛ ЯК ПРЕПАРАТ ВИБОРУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ У ПОЄДНАННІ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ

І. М. Скрипник, І.І. Дегтярєва, Г. В. Невойт

Українська медична стоматологічна академія
Українська військово-медична академія*

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит; хронічний холецистит; дискенезії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів хофітол

У хворих на хронічний токсичний гепатит із супутнім хронічним холециститом встановлено підвищення, ітогенних властивостей міхурової жовчі, підсилення процесів ліпідної пероксидації на тлі зниження антиоксидантного захисту організму. Доведена нормалізуюча дія хофітолу на детоксикуючу функцію печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит, в т.ч. і при поєднанні із хронічним холециститом. За наявності біліарної дискенезії по гіпотонічно-гіперкінетичному типу у хворих на хронічний токсичний гепатит у поєднанні із хронічним холециститом засобом вибору серед гепатопротекторів рослинного походження є хофітол, що зумовлено поєднанням мембраностабілізуючої дії а гепатоцити і нормалізуючим впливом препарату на холерезилітогенні властивості жовчі.

Зростання частоти хронічних захворювань гепатобіліарної системи, пов'язане як із ескалацією токсичного впливу на організм людини внаслідок загального погіршення екологічних умов (забруднення навколишнього середовища, зниження якості продуктів харчування), так і з соціальними проблемами, гепатотоксичною дією ряду хімічних агентів (промислових, побутових), медикаментозних препаратів. Прогресуючий перебіг ураження печінки і несприятливий медико-соціальний прогноз обумовлюють актуальність оптимізації фармакотерапії даної патології [8, 9, 12, 14]. Враховуючи провідний принцип світової гепатологічної практики — максимальне збереження органу, залишається актуальною проблема пошуку оптимального фармакопрепарату для базисного лікування, оскільки

більшість медикаментів та інших ксенобіотиків, а також алкоголь метаболізуються в печінці і можуть призводити до індукції 1-ї фази ферментної реакції детоксикації, зумовлюючи підвищене утворення активованих метаболітів, здатних до ушкодження мембран гепатоцитів внаслідок активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1, 2, 6, 10, 15]. Саме тому перспективним напрямком у гепатології є використання фітопрепаратів, що дозволяє досягти низки переваг: мінімізації побічної дії,

можливості тривалого використання, значного діапазону і “м’якості” впливу, оптимальних фармакоекономічних характеристик [1, 4, 9]. Особливо заслуговують на увагу препарати на основі їстівних лікарських рослин, які завдяки високому вмісту активних субстанцій поєднують значну клінічну ефективність і безпечність [13].

На основі сухого очищеного екстракту з листя артишоку виготовлений

препарат “Хофітол” (лабораторія “Роза Фітофарма”, Франція), біологічно активними компонентами якого є кафеолова хінна кислота, сесквітерпенлактон, інουλін, флавоноїди, цинарин, а також вітаміни, перш за все, аскорбінова кислота, каротин і вітаміни групи В та ряд мікроелементів. Фармакологічні властивості препарату зумовлені сукупною дією активних компонентів. Наявність у його складі природного цинарину (похідного 1,5-дикафеоліхінової кислоти) забезпечує холеретичний ефект, флавоноїдів — позитивний вплив на стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) і, як наслідок, гальмування процесів ПОЛ [4]. Іонна стабілізація мітохондріальних мембран регулює енергоутворення у гепатоцитах і сприяє інтенсифікації їх білковосинтетичної функції, у т.ч. і задля анаболічних процесів гепатоциту; мікосомальних — сприяє покращенню детоксикуючої і ксенобіотичної функцій печінки; підвищення резистентності лізосомальних мембран знижує катаболічні процеси у лізосомах [5]. Крім того, хофітол збільшує утворення сульфгідрильних груп і відповідно синтез білка, знижує утворення кінцевих

продуктів азотистого обміну [3]. Аскорбінова кислота, каротин, інулін, вітаміни В₁, В₂ сприяють нормалізації метаболічних процесів, оскільки при хронічному токсичному гепатиті (ХТГ) алкогольного генезу спостерігається як пригнічення системи АОЗ та її ферментної (сулероксиддисмутаза — СОД, каталаза, глутатіон-редуктаза) і неферментної ланки (аскорбінова кислота, хімічні сполуки, які містять сульфгідрильні групи), так і підвищення потреби у жиророзчинних антиоксидантах [2]. Вітаміни групи В стимулюють білковосинтетичну функцію печінки на рівні ДНК, РНК і елонгації поліпептидного ланцюга, а також вуглеводний обмін, сприяючи синтезу АТФ і усуненню гіпоксії, що супроводжується підвищенням резистентності гепатоцитів, прискоренням регенераторних процесів у паренхімі печінки і покращенням її детоксикуючої функції [3]. Крім антиоксидантної дії хофітол сприяє нормалізації ліпідного обміну, чинить діуретичний ефект [4, 7].

Мета дослідження — обґрунтувати доцільність застосування хофітолу у хворих на ХТГ алкогольної етіології у поєднанні з біліарними дискінезіями і хронічним холециститом (ХХ) із літо генними властивостями жовчі.

Оцінка ефективності хофітолу проводилась на підставі клінічної картини захворювання — дослідження загальноприйнятих печінкових проб та активності аргінази крові (В.А.Храмов, Г.Г.Листопад, 1973) як показника детоксикуючої функції гепатоцитів; концентрації малонового діальдегіду (МДА) (И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили, 1977) як показника стану ПОЛ і резистентності гепатоцитів; активності СОД крові (Н.Р.Мирса, J.Fredovich, 1972) як основного ферменту АОЗ, літогенних властивостей жовчі (вмісту холстеролу, жовчних кислот, холато-холестеролового коефіцієнта (ХХК), наявності мікролітів в осаді жовчі). Ступінь виразності клінічних та біохімічних синдромів оцінювали за бальною системою (0-3 бали). Для характеристики імунного статусу хворих визначався рівень Т-, В-, О-лімфоцитів у крові (у тесті комбінованого розеткоутворення з еритроцитами барана та частками зимозану), кількість теофілінчутливих (ТФЧ) і теофілінрезистентних (ТФР) лімфоцитів (у тесті з теофіліном). При виділенні

типів біліарних дискінезій використовувалась класифікація І.І.Дегтярьової, І.М.Скрипника (1999), згідно з якою виділяються гіпотонічно-гіперкінетична (“застійний” жовчний міхур і спазм сфінктера Одді), гіпотонічно-гіперкінетична і гіпертонічно-гіперкінетична дискінезії [2].

Усі хворі були розподілені на дві групи: I група — 23 хворих на ХТГ алкогольної етіології легкого і середнього ступеня тяжкості у поєднанні з ХХ із літогенними властивостями жовчі і дискінезією жовчного міхура (ДЖМ) по гіпотонічно-гіперкінетичному типу; II група — 28 хворих на ХТГ алкогольної етіології легкого і середнього ступеня тяжкості з ДЖМ по гіпотонічно-гіпокінетичному типу. Хворим обох груп була призначена дієта (5 стіл за Певзнером, абстиненція, хофітол 10 мл (200 мг) внутрішньовенно струминно 1 раз на добу протягом 5-7 діб в залежності від тяжкості перебігу ХТГ з наступним прийомом всередину по 2 таблетки (0,4 г) 3 рази на день за 15-20 хв до їжі впродовж 2 місяців. Хворим I групи за наявності нічного болю в правому підребер'ї додатково призначали 50 мг гастроцепіну перорально ввечері. В терапії не використовували інших гепатопротекторів та жовчогінних засобів.

На 7-10 день лікування у 14 (60,9%) хворих I групи і 19 (67,9%) хворих II групи встановлено повне зникання скарг і клінічних проявів захворювання, в інших хворих зменшились сухість і гіркий присмак у роті, нудота, блювота (якщо вона була), біль у правому підребер'ї, загальна слабкість, підвищена втома, дратівливість, порушення апетиту та сну, зникали закрепи. При огляді хворих спостерігалось зменшення інтенсивності біло-жовтуватого нальоту на язичку та його фестончастості, визначались негативні симптоми Мюссі-Георгієвського, Кера, Захар'їна, правий френікус. При цьому зменшилась гепатомегалія (0-1 бали проти 1-2 балів до лікування), зменшувався або зникав цитолітичний синдром (0-1 бали проти 1-3 балів), синдром холестазу (0-1 проти 1-2 балів до лікування), імунного запалення (0-1 бали проти 0-2 балів).

У хворих I групи під впливом хофітолу при ультрасонографічному дослідженні органів черевної порожнини спостерігалось зменшення розмірів печінки до норми, зниження ехощільності жовчного міхура і відсутність у ньому “за мазки” . Активність аргінази крові, яка відображає стан детоксуючої функції гепатоцитів [і і] , після лікування підвищилась в 1,5 рази ($0,78 \pm 0,13$ ммоль / год / л проти $0,51 \pm 0,11$ ммоль / год / л до лікування, $P < 0,05$ при нормі $1,33 \pm 0,08$ ммоль/год/л). При цьому концентрація МДА зменшилась в 1,9 рази (з $2,65 \pm 0,07$ мкмоль /л до $1,39 \pm 0,05$ мкмоль /л , $P < 0,05$ при нормі $0,31 \pm 0,02$ мкмоль /л)? а активність СОД крові підвищилась з $3,4 \pm 0,04$ акт.НЬ.од. до $5,4 \pm 0,07$ акт.НЬ.од.. $P < 0,05$ при нормі $8,34 \pm 0,13$ акт.НЬ.од. При дуоденальному зондуванні встановлено зменшення об’єму IV фази до $41,1 \pm 3,3$ мл при нормі $38,4 \pm 3,87$ мл, подовження тривалості II фази до $4,3 \pm 0,5$ хв. при нормі $4,5 \pm 0,5$ хв. За цих умов зменшувались літогенні властивості жовчі, підвищився вміст жовчних кислот (з $14,1 \pm 0,8$ г / л до $18,7 \pm 0,75$ г / л , $P < 0,05$ при нормі $19,3 \pm 0,3$ г / л) ; рівень холестеролу не змінювався ($2,29 \pm 0,11$ г / л проти $2,31 \pm 0,2$ г/л до лікування, $P > 0,05$ при нормі $2,28 \pm 0,4$ г / л) ; збільшився ХХК до $8,2 \pm 0,41$ проти $6,1 \pm 0,54$ до лікування, $P < 0,05$ при нормі $9,2 \pm 0,6$) .

У хворих II групи була динаміка регресії клінічної симптоматики, біохімічних синдромів холестазу, цитолізу, імунного запалення аналогічна I групі, як і позитивна динаміка активності аргінази і СОД, концентрації МДА крові. Так, активність аргінази крові підвищилась з $0,55 \pm 0,09$ ммоль / год/л до $0,85 \pm 0,05$ ммоль / год/л, $P < 0,05$; вміст МДА крові зменшився з $2,26 \pm 0,05$ мкмоль/л до $1,17 \pm 0,04$ мкмоль/л , $P < 0,05$ при нормі $0,31 \pm 0,02$ мкмоль/л ; активність СОД збільшилась з $3,7 \pm 0,05$ акт .НЬ.од до $5,93 \pm 0,08$ акт.НЬ.од, $P < 0,05$. При дуоденальному зондуванні встановлено зменшення об’єму IV фази до $42,51 \pm 3,34$ мл, зниження тривалості II фази до $5,61 \pm 0,5$ хв, які не відрізнялись від норми. У хворих обох груп, у яких спостерігалось підвищення активності АсАТ і АлАТ крові, цей показник після лікування зменшувався до нормальних значень; було проведено лікування хофітолом у

хворих I і II груп, що привело до зменшення диспропорції серед лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю, тобто до покращення стану гуморальної ланки імунітету: знижувалась кількість ТФР- лімфоцитів з $33,68 \pm 1,02\%$ до $28,91 \pm 1,12\%$, $P < 0,01$ при нормі $28,11 \pm 1,48\%$, а кількість ТФЧ- лімфоцитів збільшувалась з $16,26 \pm 1,41\%$ до $19,86 \pm 1,05\%$, $P < 0,05$ при нормі $24,14 \pm 1,39\%$. Також спостерігалось зниження вмісту-глобулінів крові з $23,76 \pm 1,51\%$ до $17,98 \pm 0,42\%$, $P < 0,01$ при нормі $15,56 \pm 0,42\%$, та а 2 глобулінів з $12,34 \pm 0,38\%$ до $10,52 \pm 0,42\%$, $P < 0,05$ при нормі $9,42 \pm 0,32\%$. З прийомом хофітолу усувались ехосимеотичні ознаки біліарної дискінезії, свідомством чого є зменшення об'єму жовчного міхура з $98,0 \pm 6,7$ см до $59,0 \pm 5,3$ см при гіпотонічно-гіпокінетичній дискінезії і суттєве зменшення його об'єму з $105,0 \pm 6,8$ см³ до $63,5 \pm 8,5$ см³ при гіпотонічно-гіперкінетичній дискінезії.

Таким чином, хофітол — сучасний гепатопротектор-антиоксидант із вираженою холесекреторною та холеретичною дією. Призначення хофітолу хворим на ХІТ у поєднанні з різними типами біліарних дискінезій сприяє швидкому досягненню клінічної ремісії захворювань, усуває астеновегетативний, больовий, гепатомегалічний синдроми, сприяє зменшенню або усуненню проявів синдромів цитолізу, холестазу, імунного

запалення, регулює відтік жовчі шляхом інтенсифікації холесекреції і холерезу. Хофітол стимулює детоксикуючу функцію печінки,

підвищує резистентність гепатоцитів за рахунок пригнічення процесів ПОЛ та інтенсифікації активності АОЗ організму, усуває літогенні властивості жовчі. Хофітол можна рекомендувати як препарат вибору для лікування хворих на ХІТ у поєднанні з ХХ з літогенними властивостями жовчі і різними типами ДЖМ. Наявність ампульованої та таблетованої форм препарату розширює терапевтичний діапазон у залежності від ступеня тяжкості захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. //Сучасна гастроентерол . — 2001. — №1 (3) . — С. 69-71.
2. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н. Хронический бескаменный холецистит / Заболевания органов пищеварения . — К.: Демос , 1999. — С. 188-193.
- 3 Дегтярева И.И., Скрыпник И .Н., Невоит А.В. //Врачебная практика . — 2002. — №3. — С. 47-57.
4. Дегтярева И.И., Скрыпник И .Н., Невоит А.В. и др. // Новые мед. технологии . — 2002. — М 6 —С 18-24.
- 5 Невоит Г.В., Іваніна І.В., Гонко О.Ф. та ін. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — М 2 (8) . — С. 86.
6. Скрипник І.М., Непорада К.С., Невоит А.В., Іваніна Т.В. Нов і підходи до оцінки детоксикаційної білковосинтетичної функції печінки і резистентност і гепатоцитів // Вчені майбутнього: Тези доп. — Одеса, 2002. — С. 58-59.
7. Харченко Н.В., Родонежская Е.В. //Сучасна гастроентерол . — 2001. — М 4 (6) . — С. 71-74.
8. Balart L.A. //Am . J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, Ms3. — P. 632-634
9. Bateson M.C. //Postgrad . Med . J. - 2000. - Vol. 76, M 8 . - P. 328-332.
10. Britton R.S., Bacon B.R. // Hepato-Gastroente rol. — 1994. — Vol. 41, M 4 . — P. 343-348.
- 11 Degtyaryova I., Sk r ypnik /., Tarasenko L. et al. //Gut. — 2001. — Vol. 49, Suppl. Ill, Ms3132. — P. 139-145.
12. Eisen G.A., Locke G.R., Provenzale D. //Am . J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94, M°5. — P. 2017-2021
13. Kriek V., Chlumsky J., Libanova I. //Gas. Lek. Ces. — 1998. — Vol. 125. — S. 577-581.
14. Lieber C.S. //Semin . Liver Dis. — 1993. — Vol. 13. — P. 136-153.
15. Niederau C. //Hepa to -Gastroenterol . — 1994. — Vol. 41, N°4. — P. 308-309.