

Сведения об авторах:

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Кафедра пульмонологии

Астафьев Андрей Владимирович — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Стырт Елена Алексеевна — канд. мед. наук, доц. кафедры.

Синопальников Александр Игоревич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: aisyn@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Rev. Prat. 2004; 54 (13): 1408—1413.
2. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/cod_2008/graph.html. Дата доступа 30.11.12.
3. http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death_2008/en/index.html Дата доступа 30.11.12.
4. Mapel D., Chen J. C., George D. et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. Manag. Care Interface 2004; 17 (4): 61—66.
5. Fein A., Fein A. M. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (2): 122—126.
6. Donaldson G. C., Seemungal T. A. R., Bhowmik A. et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847—852.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012. 80 с., ил.
8. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196—204.
9. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. М.; 2005. 37 с. Доступно на: www.antibiotic.ru/files/pdf/copd-2005-project.pdf
10. El Moussaoui R., Roede B. M., Speelman P., Bresser P., Prins J. M., Bossuyt P. M. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. Thorax. 2008; 63 (5): 415—422.
11. Anzueto A., Miravittles M. Short-course fluoroquinolone therapy in exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Respir. Med. 2010; 104 (10): 1396—1403.
12. Shams E., Evans M. Guide to Selection of Fluoroquinolones in Patients with Lower Respiratory Tract Infections. Drugs 2005; 65 (7): 949—991.
13. Jones M., Draghi D., Thornsberry C., Sahn D. A current perspective on S. pneumoniae and H. influenzae resistance trends in Europe: GLOBAL Surveillance Study, 2005. Proceedings of 16th ECCMID, 2006. Abst. pp. 1629.
14. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999—2009 гг. Клини. микробиол. и антимикробн. химиотер. 2010; 12 (4): 329—341.
15. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbones X. et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respirology 2007; 12 (1): 117—121.
16. Wilson R., Schentag J. K., Ball P., Mandell I. A. Comparison of gemifloxacin and claritromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. Clin. Ther. 2002; 24: 639—652.
17. Siempos I. I., Dimopoulos G., Korbila I. P., Manta K., Falagas M. E. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. Eur. Respir. J. 2007; Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>
18. Grossman R. F., Ambrusz M. E., Fisher A. C., Khashab M. M., Kahn J. B. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. Clin. Ther. 2006; 28 (8): 1175—1180.

Поступила 04.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.244.03:616.36-002-02:615.2/.3

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

С. С. Попов, А. Н. Пашков, В. И. Золоедов, Г. И. Шведов

ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

После проведения комбинированного лечения с мелатонином общее состояние больных лекарственным гепатитом улучшалось у 81,7%, в группе пациентов, находящихся на базисной терапии, включающей прием гепатопротекторов, у 66,5%. Биохимические показатели, характеризующие тяжесть патологического процесса, и в том и в другом случае изменялись в сторону нормы, однако свидетельствовали о более благоприятном влиянии комбинированной терапии с мелатонином. Побочных эффектов мелатонина при анализе показателей лабораторных и инструментальных исследований лекарственного поражения печени не наблюдалось.

Ключевые слова: лекарственный гепатит, клиническая картина, биохимические показатели, гепатопротекторы, мелатонин

THE USE OF MELATONIN IN COMBINED THERAPY OF DRUG-INDUCED HEPATITIS

S.S. Popov, A.N. Pashkov, V.I. Zolodov, G.I. Shvedov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Combined treatment including melatonin resulted in the improvement of general conditions in 81.7% of the patients with drug-induced hepatitis compared with 66.5% after standard therapy including hepatoprotectors. Normalization of biochemical characteristics was more pronounced after treatment with melatonin that caused no side effects as shown by laboratory and instrumental studies.

Key words: drug-induced hepatitis, clinical picture, biochemical characteristics, hepatoprotectors, melatonin

Ситуация, связанная с распространением туберкулеза в России, в настоящее время продолжает оставаться одной из важных социальных медицинских проблем. Главное место в лечении больных туберкулезом занимает полихимиотерапия. Основные противотуберкулезные препараты, используемые в терапии этого заболевания, оказывают выраженное гепатотоксическое действие, причем при их комбинированном применении токсический эффект усиливается [1]. Происходит нарушение функционирования клеточных структур и биоэнергетических процессов в гепатоцитах, провоцируется развитие холестаза вплоть до развития некроза. Риск возникновения лекарственного гепатита и тяжесть возникающей патологии больше выражены при наличии у больных сопутствующих заболеваний печени. Процессы метаболизма противотуберкулезных препаратов преимущественно катализируются микросомальной монооксигеназной системой, основным компонентом которой является цитохром P450 [2]. При длительном применении лекарственного препарата или неадекватной дозировке может происходить чрезмерное образование активных форм кислорода, являющихся побочными продуктами цикла реакций, катализируемых цитохромом P450. Активные формы кислорода оказывают прямое и опосредованное цитотоксическое действие на клеточные мембраны, внутриклеточные липиды, белковые молекулы, ДНК [1]. Повреждение указанных молекул сопровождается нарушением структуры и функций органелл, генетическими мутациями и в конечном счете гибелью клетки. В настоящее время в терапии токсических поражений печени наиболее часто применяются препараты силимарина и эссенциальных фосфолипидов. Так, силимарин препятствует тканевому воспалению путем ингибирования миграции нейтрофилов, купферовских клеток, синтеза лейкотриенов и образования простагландинов, а также оказывает мембраностабилизирующее действие [3]. Эссенциальные фосфолипиды в свою очередь оказывают мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие за счет непосредственного встраивания их молекул в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран [4].

Для регуляции интенсивности свободнорадикальных процессов применяются различные препараты, оказывающие антиоксидантное действие. В связи с этим приобретает актуальность исследование протекторных свойств мелатонина, который способен инактивировать свободные радикалы. Мелатонин — гормон, вырабатываемый в эпифизе и ряде экстрапинеальных тканей, участвует в регуляции цикла сон—бодрствование, адаптации организма к быстрой смене часовых поясов, снижении степени стрессовых реакций [5].

Целью работы явились оценка клинической эффективности лечения и анализ биохимических параметров крови у больных лекарственным гепатитом, развивающимся на фоне комплексного приема противотуберкулезных препаратов, при проведении базисной и комбинированной терапии с мелатонином.

Материал и методы

В клиническое исследование было включено 48 пациентов с лекарственным гепатитом, развившимся вследствие комплексного приема 4—5 противотуберкулезных препаратов. Пациенты находились на стационарном лечении в Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н. С. Похвисневой. Среди больных было 30 (62,5%) мужчин и 18 (37,5%) женщин в возрасте от 21 года до 75 лет (средний возраст 44,1 ± 6,1 года). Все пациенты были больны инфильтративным туберкулезом легких. Сред-

няя продолжительность заболевания составляла 2,7 ± 0,3 мес. Диагноз лекарственного гепатита был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Из сопутствующих заболеваний регистрировались хронический гастрит в стадии ремиссии — у 20 больных, хронический панкреатит — у 15. Критериями исключения из исследования являлись вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, сахарный диабет, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 25$) находились на традиционном лечении гепатопротекторами (эссенциале, карсил). Пациенты 2-й группы ($n = 23$) дополнительно к гепатопротекторам получали мелатонин по 1 таблетке, содержащей 3 мг мелатонина, 1 раз в сутки за 30—40 мин перед сном в течение 10 дней.

Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц в возрасте от 21 года до 52 лет с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови.

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных, находящихся на лечении в стационаре. Кровь для исследования забирали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Измерения артериального давления, регистрацию ЭКГ, определение размеров и относительной тупости сердца, оценку пульса, пальпацию печени осуществляли стандартными методами [6]. Общеклинический анализ крови проводили на приборе Coulter ACT diff (Швейцария). Стандартные параметры биохимического анализа крови определяли на приборе K111A 15MC (Испания). При физикальном обследовании больных лекарственным гепатитом оценивали основные объективные признаки заболевания, а также психоэмоциональное состояние пациентов. Размер и структуру печени исследовали с помощью диагностических ультразвуковых аппаратов Aloka SSD-500 (Япония) и Sonos-1000 (США). Работа одобрена этическим комитетом ВГМА им Н. Н. Бурденко.

Статистическая обработка материала включала в себя использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений — M , ошибка средних значений — m , t -критерия Стьюдента) и непараметрического теста Вилкоксона с использованием прикладных программ Statistica 6.0. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

До проведения терапии у больных с лекарственным поражением печени выражены признаки, характерные для этой патологии (табл. 1). После проведения курса традиционного лечения, включающего прием карсила и/или эссенциале, происходило улучшение общего состояния пациентов. Гепатопротекторы положительно влияли на клеточный метаболизм, регенерацию гепатоцитов и повышали детоксикационную способность печени, что могло благоприятно сказываться на самочувствии больных [7]. Полученные данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующими о том, что применение силимарина, входящего в состав карсила, при нарушениях функции печени позволяет достичь улучшения показателей печеночного комплекса [3]. После приема гепатопротекторов болезненность в правом подреберье уменьшалась у 40%, гепатомегалия — у 50%, спленомегалия — у 44% пациентов. Очевидно, под действием гепатопротекторов происходило улучшение микроциркуляции и функциональной способности гепатоцитов, что в свою очередь приводило к уменьшению воспалительного процесса в печени. После проведения базисной терапии

Таблица 1. Динамика клинических проявлений лекарственного гепатита на фоне базисной терапии и комбинированного лечения с мелатонином

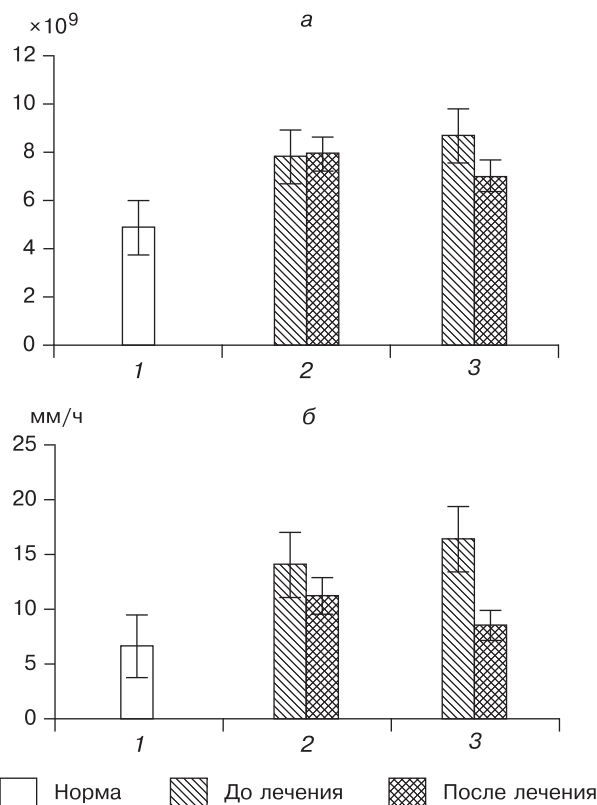
Признак	Количество больных			
	% от общего числа больных в 1-й группе (n = 25)		% от общего числа больных во 2-й группе (n = 23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Желтушность кожных покровов и слизистых оболочек	44	0	39,1	0
Болезненность в правом подреберье	56	16	69,6	8,7
Кожный зуд	36	0	34,8	0
Снижение аппетита	80	24	73,9	8,7
Уменьшение массы тела	80	80*	69,6	69,6*
Гепатомегалия	60	16	82,6	8,7
Спленомегалия	52	8	52,2	0
Общая утомляемость	100	48	100	13,1
Нарушение психоэмоционального состояния	80	16*	82,6	8,7*
Нарушение сна	80	16*	82,6	4,3*

Примечание. * — $p > 0,05$; в остальных случаях $p < 0,05$ (по сравнению с показателями до лечения).

лекарственного гепатита у 64% больных происходило улучшение психоэмоционального состояния и сна по сравнению с показателями до лечения. Таким образом, улучшение общего состояния при проведении терапии с применением эссенциале и/или карсила у пациентов с лекарственным гепатитом, развивающимся на фоне приема противотуберкулезных препаратов, отмечалось у 66,5% из них.

Средние значения систолического артериального давления (АД) при поступлении пациентов 1-й группы в стационар составили 134,6 мм рт. ст., диастолического АД — 88,5 мм рт. ст. После проведения традиционной терапии наблюдалась тенденция к снижению среднего систолического АД до 128,6 мм рт. ст. Изменения среднего значения диастолического АД не наблюдалось, его показатель составил в среднем 87,8 мм рт. ст.

У больных с лекарственным поражением печени, получающих дополнительно к базисной терапии мелатонин, после окончания курса лечения наблюдалось более значительное улучшение общего состояния по сравнению с результатами стандартного лечения (см. табл. 1). Так, общая утомляемость уменьшалась у 86,9% пациентов, что выше, чем в 1-й группе больных. После проведения комбинированной терапии с мелатонином наблюдалось улучшение психоэмоционального состояния у 73,9% больных. Очевидно, оказывая антидепрессивное и снотворное действие, мелатонин, входящий в состав препарата, позитивно влиял на эти расстройства [8]. Болезненность в правом подреберье и гепатомегалия уменьшились у 60,9 и 73,9% пациентов соответственно. Спленомегалии после лечения, как и в 1-й группе, не встречалось. Как показали результаты лечения, поло-



Изменение количества лейкоцитов и СОЭ в крови обследованных контрольной группы (1), больных с лекарственным гепатитом, находящихся на базисном лечении (2) и больных, получающих комбинированную терапию с мелатонином (3).

жительный клинический эффект при комбинированной терапии с мелатонином, проводимой при лекарственном поражении печени, наблюдался у 81,7% больных, что выше, чем в 1-й группе пациентов, получавших только гепатопротекторы.

Во 1-й группе больных лекарственным гепатитом средние значения систолического АД составляли 132,5 мм рт. ст., диастолического АД — 80,6 мм рт. ст. При проведении комбинированной терапии с мелатонином значительных отличий в изменении АД между группами больных не отмечалось. Так, после лечения с мелатонином средние значения систолического АД составляли 134,1 мм рт. ст., диастолического АД — 78,6 мм рт. ст.

По данным ЭКГ у больных 1-й и 2-й групп отмечались патологические изменения в миокарде: гипертрофия миокарда левых отделов сердца (36,8%), нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса (15,8%). Существенных изменений показателей ЭКГ у пациентов обеих групп после проведенного лечения не наблюдалось.

Показатели общего анализа крови свидетельствовали о том, что при лекарственном поражении печени происходило повышение СОЭ, а количество лейкоцитов достигало верхней границы нормы (см. рисунок). При проведении базисного лечения происходило снижение СОЭ на 20,5%, количество лейкоцитов существенно не изменялось. Во 2-й группе пациентов, получающих комбинированную терапию с мелатонином, происходило снижение СОЭ на 48,2% ($p < 0,05$) по сравнению с результатами до лечения, а количество лейкоцитов уменьшилось на 20%. Если суммировать данные лабораторных исследований, то можно констатировать снижение активности воспалительного процесса. Очевидно, эти изменения могли быть связаны с

Таблица 2. Влияние мелатонина на биохимические показатели сыворотки крови больных с лекарственным гепатитом на фоне базисной терапии и комбинированного лечения с мелатонином ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (стандартное лечение; $n = 25$)		2-я группа (комбинированная терапия с мелатонином; $n = 23$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ, нмоль(с · л)	334,7 ± 17,6	151,8 ± 15,2*	321,2 ± 18,2	111,4 ± 16,8*
АСТ, нмоль(с · л)	185,6 ± 19,6	109,9 ± 20,3*	209,5 ± 15,4	96,1 ± 19,1*
Общий билирубин, мкмоль/л	13,1 ± 3,2	8,4 ± 2,8	13,9 ± 3,9	8,3 ± 3,7
Тимоловая проба, ед.	4,3 ± 0,5	3,3 ± 0,2*	4,1 ± 0,4	2,3 ± 0,6*

Примечание. * — $p < 0,05$ для показателей после лечения по сравнению с исходным уровнем.

тем, что мелатонин обладает способностью стимулировать функции иммунной системы, в частности выработку цитокинов и интерферона, что могло позитивно влиять на процессы воспаления при лекарственном гепатите [9].

В 1-й группе пациентов, находящихся на стандартном лечении, включающем гепатопротекторы, происходило уменьшение уровня β -липопротеинов и холестерина на 17,1% ($p < 0,05$) и 9,3% соответственно. Из литературы известно, что силимарин оказывает положительное действие при дислипидемии [3]. Во 2-й группе больных после комбинированного лечения с мелатонином происходило уменьшение содержания β -липопротеинов на 31,4% ($p < 0,05$) и холестерина на 18% по сравнению с результатами до лечения. Известно, что мелатонин уменьшает содержание ЛПНП и вызывает снижение индекса атерогенности, а также ингибирует действие оксида азота, занимающего ведущее место в патогенезе атеросклероза [10, 11].

Состояние функции печени у больных 1-й и 2-й групп до лечения по сравнению с контрольной группой характеризовалось возрастанием уровня активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 1,8 раза ($p < 0,05$) и 1,7 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с верхней границей нормы [189 нмоль(с · л)]. Для уровня аспаргатаминотрансферазы также было характерно повышение: в 1-й группе в 1,5 раза ($p < 0,05$), во 2-й — в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с верхней границей нормы [125 нмоль(с · л)]. Биохимические показатели подтверждают, что на фоне приема противо-

туберкулезных препаратов у больных происходило нарушение метаболизма и повреждение гепатоцитов, что сопровождалось цитолизом клеток и выходом в кровь аминотрансфераз. После стандартного лечения гепатопротекторами происходило снижение активности АЛТ и АСТ в 2,2 раза ($p < 0,05$) и 1,7 раза соответственно. После комбинированной терапии с мелатонином происходило снижение уровня АЛТ и АСТ в среднем в 2,9 раза ($p < 0,05$) и 2,1 раза ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2). Показатели тимоловой пробы у больных обеих групп перед лечением были выше верхней границы нормы в среднем на 10% (норма 0—4 ед.). После проведения стандартного лечения в 1-й группе пациентов происходило уменьшение этого показателя на 23% ($p < 0,05$), во 2-й — на 36% ($p < 0,05$).

Заключение

Проведение комбинированной терапии, включающей мелатонин, у больных лекарственным гепатитом оказывало благоприятное влияние на общее состояние пациентов, показатели общего, биохимического анализа крови, печеночные пробы, характеризующие активность воспалительного процесса, степень выраженности цитолитического повреждения клеток печени. Вероятно, за счет своей антиоксидантной активности мелатонин усиливал гепатопротекторное и антиоксидантное действие стандартной терапии. Побочных эффектов при применении мелатонина на фоне базисной терапии лекарственного поражения печени не выявлено.

Сведения об авторах:

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

Кафедра эндокринологии

Попов Сергей Сергеевич — ассистент, канд. мед. наук, доц. кафедры; e-mail: popov-endo@mail.ru

Золотев Владимир Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Кафедра биологии с экологией

Пашков Александр Николаевич — д-р биол. наук, проф., зав. кафедрой.

Кафедра организации фармацевтического дела

Шведов Григорий Иванович — канд. мед. наук, доц., зав. кафедрой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрыпник И. Н. Медикаментозные гепатиты. Справочник поликлин. врача. 2008; 10: 40—44.
2. Калинин А. В., Хазанова А. И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.; 2007.
3. Fraschini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of silymarin. Clin. Drug Invest. 2002; 22 (1): 51—65.
4. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. Фарматека 2003; 73 (10): 10—15.
5. Барабой В. А. Антиоксидантная и биологическая активность мелатонина. Укр. биохим. журн. 2000; 73 (3): 5—11.
6. Ивашкин В. Т., Шентулин А. А. Препедвтика внутренних болезней. М.; 2003.
7. Калинин А. В. Эссенциале Н — опыт применения препарата при алкогольной болезни печени. Consilium Medicum 2001; Экстра вып.: 6—8.
8. Pacchierotti C., Iapichino S., Bossini L. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. Front. Neuroendocrinol. 2001; 22 (1): 18—32.
9. Guerrero J. M., Reiter R. J. Melatonin-immune system relationships. Curr. Top. Med. Chem. 2002; 2 (2): 167—179.
10. Зенков Н. К. и др. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности. Бюл. экспер. биол. и мед. 1996; 10: 399—402.
11. Oemar B. S. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. Circulation 1998; 97: 2494—2498.

Поступила 11.03.12