

Патогенетические подходы к лечению сочетания хронического гепатита и хронического панкреатита токсической этиологии

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич,
Н. В. Беляева, А. Н. Агибалов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

алкогольная болезнь печени, хронический алкогольный панкреатит, лечение, метадоксин, Ливерия IC

Актуальность проблемы

Заболевания органов пищеварения представляют собой актуальную медико-социальную проблему во всем мире. Особое значение имеют хронические диффузные заболевания печени. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении этой патологии за последние 30 лет, в настоящее время хроническими заболеваниями печени в Европе страдают около 29 млн человек. Среди этих заболеваний преобладают цирроз печени и первичный рак печени — конечные стадии хронических диффузных заболеваний печени. Около 0,1% населения Европы имеет цирроз печени, регистрируется 14–26 новых случаев на 100 тыс. населения в год и 170 тыс. случаев смерти от цирроза печени в год [14, 17, 43].

Гепатоцеллюлярная карцинома (70–90% случаев первичного рака печени) является в Европе пятой по частоте локализацией рака и наиболее тяжелым исходом цирроза печени. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет 1–13 на 100 тыс. населения в год. Это заболевание является причиной 1–10 летальных исходов на 100 тыс. населения в год. По данным ВОЗ, гепатоцеллюлярная карцинома является причиной 47 тыс. смертей ежегодно [25]. Установлены четыре основные причины цирроза печени и первичного рака печени: злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на фоне ожирения и метаболического синдрома.

Основной причиной цирроза печени в Европе является злоупотребление алкоголем. Его частота несколько уменьшилась в 1990-е годы, но вновь увеличилась в последнее десятилетие XX столетия и стабилизировалась на высоком уровне — в среднем более 9 литров чистого этанола в год [25]. Более 20% населения Европы в возрасте старше 15 лет эпизодически употребляют большие дозы алкоголя (более 50 г чистого этанола на прием хотя бы раз в неделю) [54]. Средняя летальность вследствие алкогольных заболеваний печени среди мужчин и женщин в Европе варьирует от 3 на 100 тыс. населения в Латвии до более 47 на 100 тыс. населения в Венгрии.

Данные о частоте острого алкогольного гепатита противоречивы. В период с 1999 по 2008 гг. частота острого алкогольного гепатита в Дании выросла с 37 до 46 на 100 тыс. мужчин и с 24 до 34 на 100 тыс. женщин. Летальность составила 47% при отсутствии цирроза печени, 69% при наличии цирроза печени и 56% в среднем [39].

Повышение частоты НАЖБП связано с ростом эпидемиологических показателей ожирения в Европе. Частота этой патологии составляет 2–44% в общей европейской популяции, включая детей, и 42,6–69,5% среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. НАЖБП существенно увеличивает риск цирроза и рака печени.

Избыточную массу тела или ожирение имеют более 50% взрослых, проживающих в странах Евросоюза. В крупных эпидемиологических исследованиях получено, что частота НАЖБП составляет 26,0% [40, 42], 30,4% [52], 33,0% [37]. Наличие у пациента НАЖБП повышает риск летальности, связанной не только с этой патологией, но и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У пациентов с сонографическими признаками жировой болезни печени и повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) расходы на медицинскую помощь за 5 лет выше на 26%, чем в общей популяции [25].

Рост распространенности патологии органов пищеварения за последнее пятилетие значительно увеличился и в Украине. Например, распространенность хронического гепатита (ХГ) в нашей стране с 2008 по 2012 г. увеличилась в 2,2 раза, цирроза печени — на 59,6%, а заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) — в 3,2 раза [19]. Это наиболее тяжелая патология гастроэнтерологического профиля, т. к. требует длительного лечения больных и затем наблюдения за их состоянием еще длительный период. Именно заболевания печени и ПЖ часто приводят к инвалидизации больных трудоспособного возраста. Тактика лечения особенно усложняется при сочетанном поражении печени и ПЖ, и в этом случае прогноз редко бывает благоприятным [2].

В то же время, у подавляющего большинства пациентов гастроэнтерологических клиник диагностируется несколько болезней. Так, у 70–90% больных в возрасте 40–60 лет выявляется в среднем почти пять одновременно протекающих заболеваний. Это объясняют влиянием экологических факторов, нерациональным и некачественным питанием, нередко развивающимся вторичным иммунодефицитом, злоупотреблением алкоголем, неправильным образом жизни в связи с низким уровнем медицинской грамотности населения, в ряде случаев — недостаточной квалификацией врачей, необоснованным назначением большого количества медикаментов и т. д. [20, 21].

Одно из самых частых заболеваний, которое сопутствует ХГ и циррозам печени, — это хронический панкреатит (ХП).

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе, в частности во Франции, выявили, что заболеваемость ХП составляет 7,8 на 100 тыс. населения, а распространенность находится между 120 и 143 на 100 тыс. населения. Средняя продолжительность жизни больных ХП после установления диагноза составляет 15–20 лет. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости панкреатитами более чем в 2 раза. В развитых странах панкреатиты стали развиваться в более молодом возрасте: средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, а среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин. Первичная инвалидизация больных достигает 15%. Двадцатилетний анамнез ХП повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз. Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% — через 20 лет [34].

Анализ данных Центра медицинской статистики МЗ Украины за 8 лет (2006–2013 гг.) по эпидемиологии заболеваний ПЖ показал следующее. Установлено, что показатель распространенности болезней ПЖ на 100 тыс. взрослого населения повысился в стране на 56,8%; темп прироста заболеваемости был ниже в 2,5 раза и составил 23,1%. Показатели госпитализации выросли на 11,6% при остром панкреатите и на 30,2% при хроническом течении болезни. Показатель поздней госпитализации составил 37–40%, с чем неразрывно связана послеоперационная летальность, уровень которой при остром панкреатите за последние 8 лет составил 14,0–10,8%, при ХП этот показатель постепенно увеличивался и в 2013 г. находился на уровне 7,8%, что значительно выше мировых значений [4].

Препарат Ливерия IC (метадоксин) патогенетически целесообразен в лечении сочетанных заболеваний печени и ПЖ, что и явилось обоснованием для проведения настоящего исследования.

Метадоксин представляет собой пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат. Пиридоксин — предшественник пиридоксала и пиридоксальфосфата, которые в качестве коферментов участвуют в печеночном метаболизме углеводов, желчных и аминокислот, увеличивают скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Пирролидон карбоксилат является предшественником глутатиона, облегчает синтез АТФ через активацию пуринового синтеза и увеличения числа предшественников глицина и глутамина, активирует холин- и ГАМК-эргические системы. Пиридоксин и пирролидон карбоксилат, связанные путем образования соли, проявляют синергизм своих фармакологических свойств. Прием каждого компонента по отдельности не позволяет достичь соответствующего терапевтического эффекта, свойственного метадоксину [47].

Более подробно изучен дезинтоксикационный механизм действия метадоксина. В экспериментах продемонстрировано, что при хронической алкогольной интоксикации значительно снижается активность алкогольдегидрогеназы, а введение метадоксина поддерживает активность этого фермента на нормальном уровне [22]. Кроме того, метадоксин способствует снижению уровня этанола в крови при хроническом злоупотреблении им [9, 26]. Аналогичные данные получены и в клинических исследованиях у пациентов с острой алкогольной интоксикацией. Показано значительное увеличение скорости элиминации аммиака, этанола, метаболитов этанола из крови, также уменьшение выраженности проявлений интоксикации [45, 46, 47].

В двойном слепом клиническом исследовании продемонстрирована эффективность метадоксина в лечении абстинентного синдрома [24]. Кроме того, в ряде исследований показана способность метадоксина снижать значения биохимических маркеров цитолиза и холестаза при алкогольном поражении печени [1, 5, 15, 41, 45, 48, 50].

Метадоксин эффективен не только при алкогольной, но и при других интоксикациях. В частности, он позволяет снизить частоту нежелательных явлений противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С, а также улучшить биохимические показатели при этой патологии [18]. Метадоксин оказывал положительное влияние при гепатотоксическом действии химиотерапии у онкологических больных [6].

Особый интерес исследователей направлен на антифибротическое действие метадоксина, которое продемонстрировано в эксперименте и клинике. Результаты экспериментальных работ показали, что метадоксин препятствует росту содержания фактора некроза опухолей α в клетках Ито. Препарат предотвращает повышенный синтез коллагена в этих клетках, вызванный ацетальдегидом [38]. В эксперименте на крысах, которым вводили четыреххлористый углерод, получены данные о замедлении воспаления и фиброзировании печени, а также о снижении экспрессии генов фибронектина и проколлагена [27]. Метадоксин проявлял антифибротические свойства и при моделировании холестаза в эксперименте с лигированием желчного протока. У животных в этом исследовании также сохранялись запасы гликогена в печени [12]. В клинике антифибротическое действие метадоксина показано при алкогольном циррозе печени, НАЖБП [7, 13, 15]. Метадоксин предупреждает и тормозит развитие цирроза печени за счет снижения синтеза предшественников волокнистых структур (фибронектина и проколлагена), понижает активность фермента пролингидроксилазы, способствующего превращению растворимого проколлагена в коллаген [5, 47].

Метадоксин оказывает выраженное антистеатозное действие, как при алкогольной, так и при НАЖБП [23]. При экспериментальной алкогольной интоксикации метадоксин ингибировал накопление в клетках сердца, печени, мозга и почек свободных насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот [29]. Это объясняет мембранопротекторное действие препарата. В эксперименте с введением животным алкоголя, ацетальдегида и четыреххлористого углерода доказано, что лечение метадоксином способствует снижению синтеза провоспалительных цитокинов, продукции коллагена, триглицеридов и эфиров жирных кислот, а также увеличению концентрации АТФ в печени. Метадоксин ингибирует липогенную дифференцировку при гормонально индуцированном липогенезе. Предполагают, что метадоксин способен блокировать этап дифференцировки преадипоцитов, а также их позднюю дифференцировку [44].

Метадоксин применяют для лечения НАЖБП, о чем уже упоминалось выше. В этом отношении важен не только антистеатозный эффект препарата, но и его антиоксидантное действие. В частности, метадоксин в эксперименте поддерживал редокс-потенциал различных органов, что выражалось в отсутствии снижения уровня глутатиона и активности глутатион-редуктазы при введении животным алкоголя [30]. В одном из упоминавшихся выше исследованиях [44] с введением животным алкоголя, ацетальдегида и четыреххлористого углерода в ткани печени

выявляли резкое снижение содержания восстановленного глутатиона с одновременным ростом окисленного глутатиона, а также люминисценцию, вызванную наличием свободных радикалов. У животных, получавших метадоксин, выявлены достоверно более высокое содержание восстановленного глутатиона при синхронном снижении уровня окисленного глутатиона, а также уменьшение количества свободных радикалов, как результат нормализации реакций окислительного фосфорилирования.

Энергетический эффект метадоксина подтверждается тем, что его введение животным с алкогольной интоксикацией предотвращало снижение уровня АТФ в печени и мозге [32]. Метадоксин поддерживает нормальное соотношение пиридиновых нуклеотидов в клетках крыс с алкогольной интоксикацией [31].

Выше также упоминалось противовоспалительное действие метадоксина, которое выражается в снижении фактора некроза опухолей α в печени при ее экспериментальном алкогольном поражении [38].

Метадоксин широко применяется в психиатрии при токсической энцефалопатии, гиперактивных состояниях и другой патологии, для улучшения мышления и короткой памяти, снижения влечения к алкоголю, для получения антидепрессивного и анксиолитического эффекта [8, 33]. Эффективность метадоксина при этой патологии связывают с дофаминергическим действием, а также с тем, что пиридоксин, как компонент метадоксина, является предшественником нейротрансмиттеров (ГАМК, серотонина, эпинефрина и норэпинефрина) [28, 49, 53].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата Ливерия IC в лечении ХГ в сочетании с ХП токсической этиологии.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние препарата Ливерия IC на клинические проявления сочетанных заболеваний.
2. Проанализировать влияние терапии с включением препарата Ливерия IC на функциональное состояние печени и ПЖ при комбинированной патологии.
3. Исследовать динамику структурных изменений печени и ПЖ в процессе терапии препаратом Ливерия IC по результатам сонографии.
4. Оценить эффективность лечения с включением препарата Ливерия IC в отношении косвенных показателей фиброза печени и ПЖ по результатам ультразвуковой гистографии.

Данное клиническое исследование проводилось как открытое, контролируемое, рандомизированное, параллельное.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 больных с сочетанием ХГ и ХП, которые находились на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ДОКТМО либо наблюдались амбулаторно. Возраст больных составил от 33 до 67 лет. Среди пациентов было 32 (53,3%) женщины и 28 (46,7%) мужчин.

Критерии включения: больные в возрасте 18–60 лет с сочетанием ХГ и ХП токсической этиологии.

Критерии исключения: цирроз печени; неалкогольный стеатогепатит; сахарный диабет; хронические вирусные гепатиты В, Д, С; непрерывно рецидивирующий панкреатит с выраженным болевым синдромом; печеночная и/или почечная недостаточность; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания; СПИД; беременность и лактация; неспособность выполнять про-

цедуры, предусмотренные протоколом исследования; психические заболевания; наркомания.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [11]. При этом использовали полуколичественную шкалу:

0 баллов — проявления отсутствуют;

1 балл — проявления минимальные;

2 балла — проявления умеренные;

3 балла — проявления выраженные либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли ССТ разных клинических проявлений по формуле:

$$ССТ = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d}, \quad (1)$$

где ССТ — средняя степень тяжести проявлений;

a — количество больных с выраженностью симптомов в 1 балл;

b — количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c — количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d — количество больных с отсутствием симптомов.

Пациентам проводили общий анализ крови, общий анализ мочи, выполняли копроскопию, биохимическое исследование крови.

Больных обследовали на вирусные маркеры с помощью иммуноферментного анализа (изучали маркеры вирусов гепатита В и С). При выявлении положительных результатов больные в исследование не включались.

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, оценивали дебиты уроамилазы — D_1 (базальный), D_2 (через 30 минут после приема стандартного завтрака), D_3 (через 60 минут после приема того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина — K_1 (через 30 минут после приема стандартного завтрака) и K_2 (через 60 минут после приема того же завтрака). Стандартный завтрак состоял из 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г творога, 200 мл чая с 5 г сахара [3].

Кроме того, у больных изучали показатели фекальной панкреатической эластазы I [35, 36].

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды).

Активность α -амилазы, Р-изоамилазы в крови, моче, дуоденальном содержимом исследовали на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность липазы в крови и дуоденальном содержимом определяли на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия).

Содержание панкреатической эластазы I в кале изучали на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия) [35, 36].

Изучали следующие показатели, отражающие функциональное состояние печени: билирубин общий, прямой и непрямой, аспартатаминотрансфераза (АсАТ), АлАТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутамилтранспептидаза (ГТПП), общий белок, белковые фракции, холинэстераза, протромбиновый индекс, фибриноген. Применяли наборы фирмы Coultronics (Франция) и ручные методы.

Сонографию ПЖ выполняли с помощью аппарата ALOKA SSD-630 (Япония). Оценивали размеры ПЖ и ее частей (головки, тела, хвоста), четкость контуров, однородность структуры, экзогенность, диаметр вирсунгианова протока, наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистографию в области головки ПЖ с оценкой показателя L, показателя однородности (N), гистографического коэффициента Kgst [10]. Проводили сонографию печени, а также оценивали показатель L правой и левой ее долей.

Исследование состояло из отборочного периода (скрининга), составляющего 7–15 дней, периода лечения, составляющего 6 месяцев, и периода наблюдения, составляющего 3 месяца после окончания курса лечения. Обследование пациентов и регистрация изучаемых показателей производились до начала лечения, затем через 3 и 6 месяцев от начала лечения и через 3 месяца после окончания лечения.

Периодичность обследования пациентов и регистрации полученных данных проводилась в соответствии со следующей схемой:

Визит 0 — предварительная оценка соответствия пациентов критериям включения/исключения. Получение письменного информированного согласия. Предусмотренное настоящим протоколом распределение в одну из групп лечения и предварительное обследование (после подписания испытуемым Формы информированного согласия).

Визит 1 — клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, рандомизация, назначение лечения.

Визиты 2, 3 — клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

Визит 4 — наблюдение через 3 месяца после окончания лечения.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых в возрасте от 35 до 62 лет, из них 16 (53,3%) женщин и 14 (46,7%) мужчин. Т. е. пол и возраст практически здоровых соответствовали полу и возрасту наших пациентов.

Лечение

30 больных (группа сравнения) получали традиционную терапию ХГ и ХП (гепатопротектор на основе расторопши — Легалон 140 по 1 капсуле 3 раза в сутки, спазмолитики, антисекреторные и ферментные препараты, инфузионную терапию) — группа сравнения. Лечение продолжалось 2–3 недели в стационаре, затем амбулаторно.

30 больных (основная группа) получали традиционную терапию, но вместо гепатопротектора на основе расторопши им назначали препарат Ливерия IC по 1 таблетке 2 раза в сутки за 15–20 минут до еды 6 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Intel® Core i5 с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись средняя величина (M), ее ошибка (m). Достоверность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, с учетом которого вероятность (p) составляла не менее чем 95%. Для выявления однородных групп по определенным признакам применяли кластерный анализ [11, 16].

Результаты

Клиническая характеристика больных до начала лечения

Основной жалобой всех больных были боли вверху живота. Выраженность болей в правом подреберье в подавляющей части случаев была малоинтенсивной — у 36 (60,0%) пациентов. Только у 4 (6,7%) больных болевой син-

дром в правой половине живота был более выраженным (умеренной интенсивности). В ряде случаев больные интерпретировали неприятные ощущения в правом подреберье не как боль, а как дискомфорт, тяжесть, распирающие — 20 (33,3%) пациентов. ССТ абдоминальной боли, обусловленной ХГ, — 1,07.

Интенсивность болей, связанных с ХП, была различной: преобладали интенсивные боли, которые имели место у 32 (53,4%) больных, реже встречались боли умеренной интенсивности — у 20 (33,3%) больных, и, наконец, минимальные боли беспокоили 8 (13,3%) больных. Таким образом, ССТ болевого синдрома, вызванного ХП, составила 2,40.

Преобладали постоянные боли с усилением через 20–30 минут после еды. Такое течение болевого синдрома было характерно для 34 (56,7%) больных. У 26 (43,3%) больных боли были периодическими, т. е. возникали только после еды. Все же и до еды эти пациенты отмечали дискомфорт, распирание, тяжесть в эпигастрии, подреберьях.

52 (86,7%) больных отмечали, что боли усиливались при приеме большого объема пищи, жирной, жареной, острой, копченой, соленой пищи, газированных напитков. 26 (43,3%) больных указывали на усиление боли после приема в пищу свежего хлеба или другой свежей выпечки, сладостей (особенно шоколада). 49 (81,7%) больных отмечали усиление боли и даже развитие приступов боли в животе после приема алкоголя.

Все обследованные нами больные указывали на диспептические явления. Наиболее частыми из них были отрыжка — у 52 (86,7%), тошнота у 49 (81,7%), изжога у 28 (46,7%), рвота у 14 (23,3%), вздутие, урчание в животе у 22 (36,7%), неприятный вкус (горечь, металлический вкус и др.) у 19 (31,7%) больных. 33 (55,0%) больных указывали на нарушение стула, причем у 14 (23,3%) больных имели место запоры, у 10 (16,7%) больных — послабление стула, а 9 (15,0%) больных отмечали чередование запоров и послабления стула. ССТ диспептических явлений у обследованных больных составила 2,12.

Клинические проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ (похудание, явления гиповитаминозов) имели место у 13 (21,7%) больных. ССТ клинических проявлений панкреатической недостаточности только среди больных, которые имели ее проявления, составила 1,45.

Клинические проявления сахарного диабета имели место у 8 (13,3%) больных и заключались в жалобах на сухость во рту, жажду, полиурию. ССТ клинических проявлений сахарного диабета только среди больных, которые имели его проявления, составила 1,50.

Обращали также на себя внимание проявления интоксикации (у 28 (46,7%) больных), что проявлялось жалобами на общую слабость, снижение аппетита, головную боль, головокружение. 11 (18,3%) больных, кроме того, указывали на повышение температуры до субфебрильных цифр. ССТ клинических проявлений интоксикации составила 1,15.

Желтушность кожи и слизистых беспокоила 9 (15,0%), зуд кожи — 6 (10,0%) больных.

Жалоб, характерных для цирроза печени (кровоточивость, отеки, увеличение живота и др.) у наших пациентов не было, т. к. больных с этой патологией мы в исследование не включали.

У больных также имели место жалобы, связанные с сопутствующими заболеваниями (см. ниже).

При осмотре у всех пациентов выявлена иктеричность или субиктеричность кожи и слизистых оболочек.

У 56 (93,3%) больных язык был обложен беловатым, желтоватым, реже сероватым налетом, у 49 (81,7%) больных определялись отпечатки зубов по краям языка.

При поверхностной пальпации болезненность в проекции ПЖ определялась у 16 (26,7%) больных. При глубокой пальпации эта болезненность выявлялась у всех больных, однако пальпаторная болезненность в проекции всей ПЖ имела место у 15 (25,0%) больных. Болезненность преимущественно в проекции головки ПЖ (в зоне Шоффара) определялась у 30 (50,0%) больных, в проекции тела и хвоста ПЖ (в зоне Губергрица — Скульского) — у 15 (25,0%) больных. Пальпировать ПЖ удалось у 6 (10,0%) больных.

У всех больных выявляли умеренное увеличение печени — на 1,0–2,5 см ниже края правой реберной дуги. У 20 (33,3%) больных печень была уплотнена, у 14 (23,3%) больных край печени был заострен. У всех больных поверхность печени была гладкой, селезенка не пальпировалась.

Кроме того, у больных определялись пальпаторные симптомы сопутствующих заболеваний.

У обследованных больных были диагностированы следующие сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь — у 12 (20,0%) больных, хронический бескаменный холецистит — у 15 (25,0%) больных, хронический гастродуоденит — у 16 (26,7%) больных, пептическая язва желудка и/или ДПК (постъязвенные рубцы) — у 4 (6,7%) больных, синдром раздраженной кишки — у 11 (18,3%) больных, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 16 (26,7%) больных, хронический бронхит — у 22 (36,7%) больных, ишемическая болезнь сердца — у 11 (18,3%) больных, артериальная гипертензия — у 8 (13,3%) больных, мочекаменная болезнь — у 3 (5,0%) больных, экзема — у 1 (1,7%) больного. Все сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии либо в стабильном состоянии и не требовали дополнительного назначения лекарственных средств (кроме больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, кото-

рые получали плановую терапию, и их состояние не требовало дополнительных назначений). Из 12 больных с желчнокаменной болезнью 7 пациентов перенесли холецистэктомию в сроки не менее одного года до обследования в нашей клинике.

Сахарный диабет был выявлен у 12 (20,0%) больных.

Функциональное состояние печени у обследованных больных

Так как у всех обследованных больных был диагностирован хронический алкогольный гепатит, то мы обнаружили значительные изменения функционального состояния печени: достоверное повышение показателей АлАТ и АсАТ, ГТП, общего и прямого билирубина (табл. 1). Эти изменения отражают как синдром цитолиза, так и снижение дезинтоксикационной функции печени. В то же время, сочетание повышения содержания общего и прямого билирубина крови с увеличением активности ЩФ свидетельствует и о наличии холестаза.

Активность трансаминаз у обследованных нами больных не превышала 5 норм, т. е. в исследование вошли только больные с минимальной и умеренной биохимической активностью. Так, минимальная активность гепатита выявлена у 41 (68,3%) больного, а умеренная активность — у 19 (31,7%) больных.

Кроме того, у пациентов выявлены изменения протеинограммы, хотя уровень общего белка не отличался достоверно от показателей здоровых (табл. 1). Показатель альбуминов был достоверно снижен, а γ -глобулинов — существенно повышен. Такие изменения отражают нарушение белковосинтетической функции печени. Показатели α_1 -, α_2 -, β -глобулинов не имели достоверных изменений по сравнению с данными контрольной группы (табл. 1).

Следует отметить тенденцию к снижению протромбинового индекса, показателей фибриногена, в то время как активность холинэстеразы крови была снижена достоверно (табл. 1).

Таблица 1

Функциональное состояние печени у обследованных больных

Показатели	Больные (n=60)	Здоровые (n=30)
	M±m	M±m
Общий белок, г/л	58±3	69±4
Альбумины, %	38,6±2,5*	54,3±3,6
Глобулины, %		
α_1	2,3±0,6	2,9±0,5
α_2	7,1±0,6	8,2±0,8
β	12,7±1,1	14,4±1,3
γ	39,4±1,2*	20,7±2,1
Протромбиновый индекс, %	84,4±2,9	87,2±2,8
Фибриноген, г/л	2,98±0,71	3,12±0,66
Холинэстераза, Ед/л	7820±184*	8900±212
Общий билирубин, мкмоль/л	28,2±2,4*	16,4±2,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,8±0,7*	2,8±0,4
АлАТ, Ед/л	78,3±2,7*	26,5±2,1
АсАТ, Ед/л	62,7±2,9*	21,4±2,3
ЛФ, Ед/л	242,4±8,3*	187,8±9,2
ГТП, Ед/л	71,4±3,2*	40,5±3,6

Примечание: * — разница между показателями больных и здоровых достоверна ($p < 0,05$).

Функциональное состояние ПЖ

При анализе результатов общеклинического анализа крови анемия легкой степени определялась только у 2 (3,3%) больных. Лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ имели место чаще — у 14 (23,3%) больных. У 3 (5,0%) больных, которые страдали мочекаменной болезнью, в моче определялись минимальные протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, однако признаков обострения заболевания не было.

При копроскопии у 7 (11,7%) больных была обнаружена стеаторея, у 5 (8,3%) больных — креаторея, у 4 (6,7%) больных — амилорея.

Показатели фекальной панкреатической эластазы I были нормальными у 14 (23,3%) больных. У 20 (33,3%) больных определялась легкая панкреатическая недостаточность (т. е. показатели эластазы I колебались в рамках 150–200 мкг/г), у 16 (26,7%) больных была выявлена умеренная панкреатическая недостаточность (показатели эластазы I — 100–150 мкг/г), и только у 10 (16,7%) больных панкреатическая недостаточность по данным эластазного теста была тяжелой (показатели ниже чем 100 мкг/г). Средний показатель фекальной эластазы I у больных был достоверно ниже, чем у здоровых: соответственно $(156,3 \pm 5,6)$ мкг/г и $(392,3 \pm 7,4)$ мкг/г ($p < 0,05$).

Результаты остальных беззондовых методов оценки состояния внешнесекреторной функции ПЖ и выраженности феномена «уклонения» ферментов в кровь представлены в табл. 2.

Показатели α -амилазы крови до лечения были повышены только у 3 (5,0%) больных, поэтому средние показатели не имели достоверных отличий от данных контрольной группы. Активность α -амилазы мочи была повышена чаще — у 10 (16,7%) больных, но все же это не повлияло принципиально на средние данные, и они оставались в пределах нормы (табл. 2).

Значительно информативнее было исследование активности Р-изоамилазы в крови и моче. Результаты были повышены соответственно у 32 (53,3%) и 42 (70,0%) больных.

Так как увеличение активности Р-изоамилазы в крови и моче имело место более, чем у половины больных, это повлияло на средние показатели, которые, соответственно, оказались повышенными (табл. 2).

Активность липазы крови была увеличена у 21 (35,0%) пациента, а средние данные приобретали лишь недостоверную тенденцию к повышению (табл. 2).

Таким образом, мы получили данные о том, что у больных ХП в сочетании с ХГ наиболее информативными в диагностическом отношении показателями являются Р-изоамилаза крови и мочи.

Существенную информацию мы получили при определении дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина (табл. 2). Учитывая высокую частоту феномена «уклонения» ферментов в кровь у обследованных больных (по крайней мере, по активности Р-изоамилазы крови и мочи), оказалось, что базальный дебит уроамилазы (D_1) был достоверно повышен. Дебиты уроамилазы через 30 и, особенно, через 60 минут после пищевой нагрузки были повышены еще в большей степени, чем D_1 . Так, если D_1 был увеличен в 1,68 раза по сравнению с нормой, то D_2 — в 2,21 раза, а D_3 — в 2,63 раза (табл. 2). Важно, что средние показатели D_3 превышали показатели D_2 , что косвенно отражает затруднение оттока секрета ПЖ. В соответствии с изменениями дебитов уроамилазы мы выявили достоверное увеличение K_1 и K_2 , причем K_2 был выше, чем K_1 (табл. 2), что также подтверждает наличие нарушения оттока панкреатического секрета. Важно, что неправильные соотношения $D_3 > D_2$ и $K_2 > K_1$ свидетельствуют о нарушении оттока секрета ПЖ на уровне главного (вирсунгианова) протока, что чаще характерно для билиарного панкреатита. Это согласуется с частым наличием у наших больных сопутствующей билиарной патологии (см. выше). Кроме того, у 23 (38,3%) пациентов при сонографии выявлялся билиарный сладж в желчном пузыре (см. ниже), который также является существенной причиной не только дисфункции сфинктера Одди, но и стенозирующего папиллита.

Таблица 2

Результаты беззондовых методов обследования внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Больные (n=60)	Здоровые (n=30)
	M±m	M±m
α -амилаза крови, мккат/л	1,53±0,41	1,16±0,45
α -амилаза мочи, мккат/л	5,81±0,62	5,08±0,68
Р-изоамилаза крови, мккат/л	1,49±0,15*	0,71±0,12
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	5,73±0,39*	3,09±0,42
Дебиты уроамилазы, мккат/л:		
D_1	41,26±1,61*	24,63±1,98
D_2	74,84±3,79*	33,82±4,96
D_3	83,81±4,65*	31,99±5,32
Коэффициенты индукции панкреозимина:		
K_1	1,77±0,03*	1,36±0,09
K_2	2,03±0,09*	1,31±0,07
Липаза крови, Ед/л	41,0±6,0	24,0±8,0

Примечание: * — разница между показателями больных и здоровых достоверна ($p < 0,05$).

Результаты УЗИ печени, ПЖ и желчного пузыря у обследованных больных

Так как у всех обследованных больных был диагностирован ХГ, то при сонографии печени обнаруживали увеличение печени и повышение ее эхогенности во всех случаях, затухание эхосигнала к периферии — у 47 (78,3%) больных, обеднение сосудистого рисунка печени — у 45 (75,0%) больных, закругление края левой доли печени — у 36 (60,0%) больных. Неоднородность структуры печени с наличием участков различной эхогенности, как проявление фиброза, очаговой жировой дистрофии, имела место у 21 (35,0%) больного. Расширение портальной и селезеночной вен, спленомегалия, свободная жидкость в брюшной полости не были выявлены ни в одном случае (рис. 1, 2). L левой и правой долей печени был повышен соответственно до $33,5 \pm 1,1$ и $33,7 \pm 1,3$ (у здоровых — $22,3 \pm 1,2$ и $22,5 \pm 1,1$; $p < 0,05$).



Рис. 1. Сонограмма печени больного С. Печень несколько увеличена (правая доля 14,5 см, левая доля 7,6 см), контуры ровные, структура неоднородная, отмечается затухание эхосигнала к периферии. Эхогенность повышена, сосудистый рисунок обеднен. Портальная вена не расширена — диаметр 0,8 см. Выводы: диффузные изменения печени.



Рис. 2. Сонограмма печени больной Б. Печень увеличена за счет левой доли (левая доля 7,2 см, правая доля 11,8 см), контуры ровные, структура диффузно неоднородная за счет участков различной эхогенности, общая эхогенность повышена, сосудистый рисунок обеднен. Портальная вена не расширена — 0,9 см. Заключение: умеренные диффузные изменения печени.

У обследованных больных при сонографии ПЖ были выявлены изменения, характерные для ХП. Увеличение всей ПЖ или ее части обнаружено у 24 (40,0%) больных, причем чаще имело место увеличение головки ПЖ — у 18 (30,0%)

больных, реже — увеличение головки и тела ПЖ — у 4 (6,7%) больных, еще реже — увеличение всей ПЖ — у 2 (3,3%) больных. Неровность контуров ПЖ выявлена у 54 (90,0%) больных. Сочетание неровного и нечеткого контура ПЖ выявлено у 49 (81,7%) больных. Изменения эхогенности ткани ПЖ были обнаружены у всех обследованных больных. Чаще это было повышение эхогенности (вплоть до высокой) — у 45 (75,0%) больных. У 15 (25,0%) больных эхогенность железы была снижена. Неоднородность структуры ПЖ определялась также у всех больных. Расширение вирсунгианова протока определялось у 24 (40,0%) больных, а расширение холедоха не более 0,7 см — у 6 (10,0%) больных. Конкременты в просвете главного панкреатического протока обнаружены у 5 (8,3%) больных. Кальцификация паренхимы ПЖ определялась у 28 (46,7%) больных. Эти пациенты были осмотрены хирургом, им рекомендовали в перспективе плановое оперативное вмешательство. Псевдокисты ПЖ выявлены у 9 (15,0%) больных, во всех случаях размер псевдокист не превышал 5 см, т. е. показаний к оперативному вмешательству не было.

Показатель L в области головки ПЖ у обследованных больных был повышен до $37,4 \pm 0,6$ (по сравнению с нормой $p < 0,05$), показатель однородности N был снижен до $(3,23 \pm 0,07)\%$ ($p < 0,05$), Kgst — уменьшен до $46,4 \pm 9,1$ ($p < 0,05$). Соответствующие показатели у здоровых: L — $17,3 \pm 0,5$, N — $(15,20 \pm 0,05)\%$, Kgst — $122,4 \pm 12,3$.

У 5 (8,3%) больных определялись конкременты в желчном пузыре, а у 7 (11,7%) больных желчный пузырь отсутствовал, т. к. им была произведена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. У 15 (25,0%) больных определялись симптомы хронического бескаменного холецистита (утолщение стенки желчного пузыря не более 0,4–0,5 см, повышение ее эхогенности), однако признаков обострения заболевания не было. У 23 (38,3%) больных в просвете желчного пузыря обнаруживали билиарный сладж.

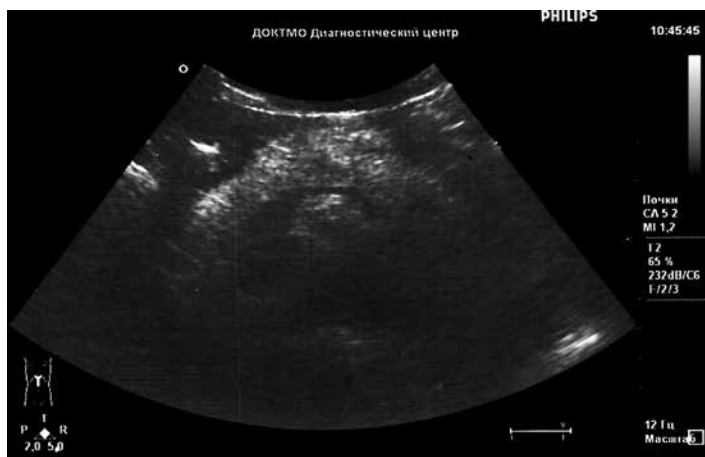
Примеры результатов сонографии ПЖ и желчного пузыря представлены на рис. 3а, б; 4. Пример результатов компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства представлен на рис. 5.

Все жалобы, объективные данные, результаты лабораторно-инструментальных исследований не имели достоверных различий в основной группе и группе сравнения. То есть, лечение в обеих группах было начато с одинакового исходного уровня.

Динамика клинических данных (жалоб, результатов объективного обследования) под влиянием лечения

У больных основной группы (получавших препарат Ливерия IC) отмечалась более выраженная положительная динамика относительно боли, тяжести в правом подреберье. Так, у больных основной группы через 3 месяца терапии дискомфорт, боли в правом подреберье уменьшились или исчезли в 50,0% случаев, а в группе сравнения (терапия с использованием в качестве гепатопротектора препарата силимарина) — только в 40,0% случаев. Однако динамика болевых ощущений в правой половине живота через 3 месяца терапии была недостоверной. Через 6 месяцев лечения положительная динамика отмечена в 70,0% случаев в основной группе и в 60,0% случаев в группе сравнения (рис. 6). И вновь различия были недостоверны. После трехмесячного наблюдения после лечения дискомфорт, тяжесть, распирание в правом подреберье исчезли в 80,0% случаев в основной группе и в 73,3% случаев в группе сравнения ($p > 0,05$). Следовательно, влияние Ливерии IC и Легалона на болевой синдром в правой половине живота, обусловленный ХГ, было сходным. Это подтверждается

отсутствием существенных различий показателя ССТ на всех этапах лечения и наблюдения. По окончании полугодового курса лечения ССТ в основной группе составила 0,30, а в группе сравнения — 0,40 ($p > 0,05$).



а)



б)

Рис. 3. Результаты УЗИ больного С., страдающего ХП в стадии обострения в сочетании с ХГ.

а) Сонограмма ПЖ. ПЖ несколько увеличена в области головки (3,5 см), тело — 1,9 см, хвост — 2,7 см. Контур неровный, четкий. Структура диффузно неоднородная, зернистая, тягистая, с участками различной эхогенности. Общая эхогенность ПЖ умеренно повышена. Вирсунгианов проток не расширен.

б) Сонограмма желчного пузыря. Желчный пузырь не увеличен, стенки утолщены, повышенной эхогенности; по задней стенке — билиарный сладж.



Рис. 4. Сонограмма ПЖ больного Л. с ХП в стадии обострения в сочетании с ХГ. ПЖ увеличена в размере за счет головки до 3,5 см, контуры волнистые, нечеткие. Структура диффузно неоднородная, крупнозернистая, с наличием мелких кальцинатов. Вирсунгианов проток не расширен. Общая эхогенность снижена. Заключение: хронический кальцифицирующий панкреатит.

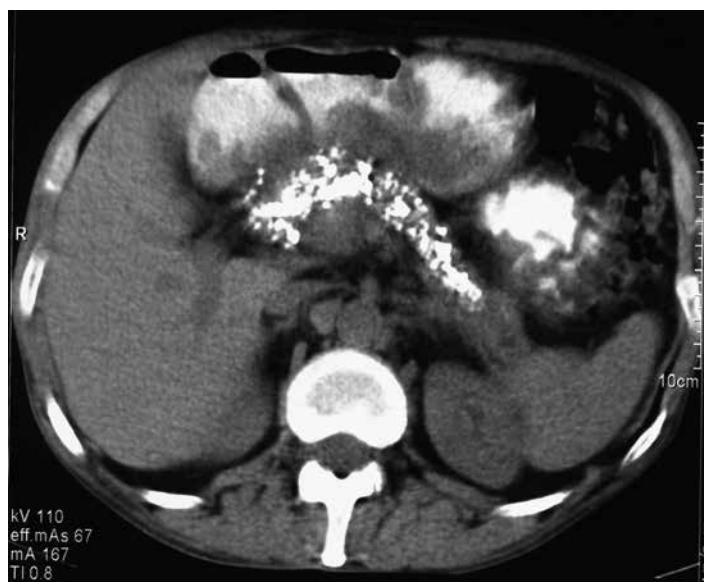


Рис. 5. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием *per os* больного Л. с ХП в сочетании с ХГ. Печень увеличена, структура умеренно неоднородная, дополнительных образований и очагов патологической плотности нет. ПЖ несколько увеличена в размере в области головки, контуры ее неровные, структура выражено неоднородная за счет наличия многочисленных мелких кальцификатов с тенденцией к слипанию. Вывод: кальцифицирующий панкреатит, диффузные изменения печени.

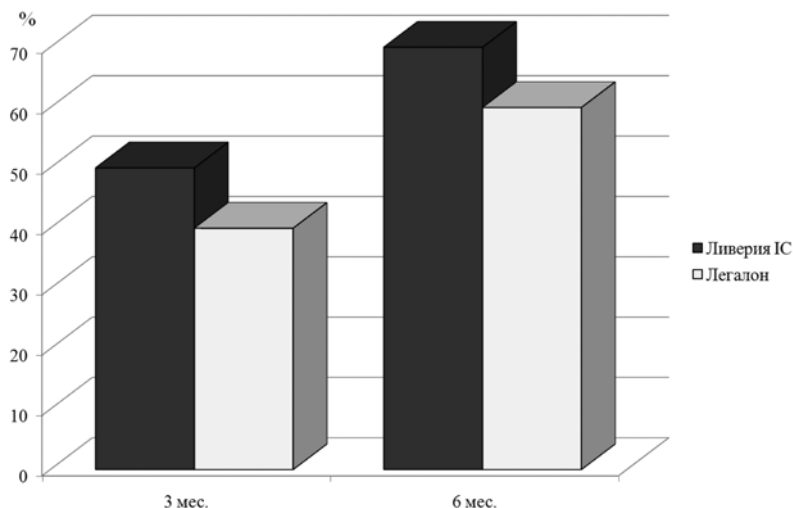


Рис. 6. Частота уменьшения или исчезновения дискомфорта, боли в правой половине живота в зависимости от применявшейся терапии.

Мы не наблюдали существенной разницы во влиянии двух вариантов лечения и на панкреатическую боль. Через 3 месяца ССТ в основной группе составила 1,82, через 6 месяцев — 1,12, через 9 месяцев — 0,84. В группе сравнения соответствующие показатели были следующими: 1,76; 1,08 и 0,76. То есть, и в отношении панкреатической боли мы констатируем сходную эффективность двух вариантов терапии.

Выраженность диспептического синдрома в процессе лечения и наблюдения отчетливо уменьшилась, однако различий в эффективности лечения в двух группах пациентов мы не обнаружили. ССТ диспепсии в основной группе через 3 месяца лечения — 1,32, в группе сравнения — 1,42; через 6 месяцев в основной группе — 0,84, в группе сравнения — 0,94; через 9 месяцев от начала исследования в основной группе — 0,52, в группе сравнения — 0,68. Ни в одном случае достоверных различий между ССТ в двух группах не было. Однако мы обратили внимание на тенденцию к более выраженному положительному терапевтическому влиянию комплексной терапии с включением Ливерии IC на тошноту. Уже через 3 месяца терапии она исчезла у всех больных основной группы и не возникала вновь при исследованиях через 6 и 9 месяцев от начала лечения. В группе сравнения через 3 месяца тошнота сохранялась в 26,7%, через 6 месяцев — в 16,7%, через 9 месяцев — в 10,0% случаев. Таким образом, мы наблюдали

достоверное преимущество препарата Ливерия IC в отношении влияния на тошноту у больных с сочетанными заболеваниями. Рвота исчезла у больных обеих групп уже через 3 месяца лечения.

Клинические проявления внешне- и внутрисекреторной недостаточности ПЖ не беспокоили всех больных, имевших их до лечения, уже при повторном осмотре через 3 месяца лечения. На наш взгляд, это объясняется не столько влиянием применявшихся гепатопротекторов, сколько назначением адекватной заместительной терапии.

К концу лечения отчетливым стало преимущество основного варианта лечения относительно астенического синдрома и явлений интоксикации. Так, уменьшение общей слабости через 3 месяца лечения отмечали 27 (90,0%) больных основной группы и только 18 (60,0%) больных группы сравнения. Через 6 месяцев лечения на слабость жаловались только 2 (6,7%) пациента, получавших Ливерия IC, и 7 (23,3%) пациентов, получавших Легалон. При контроле через 9 месяцев от начала исследования на общую слабость жаловался 1 (3,3%) больной из основной группы и 5 (16,7%) больных из группы сравнения (рис. 7). По окончании исследования ССТ явлений интоксикации и астении в основной группе — 0,32, в группе сравнения — 0,56. Таким образом, комплексная терапия с включением препарата Ливерия IC имеет преимущества в ликвидации субъективных проявлений интоксикации.

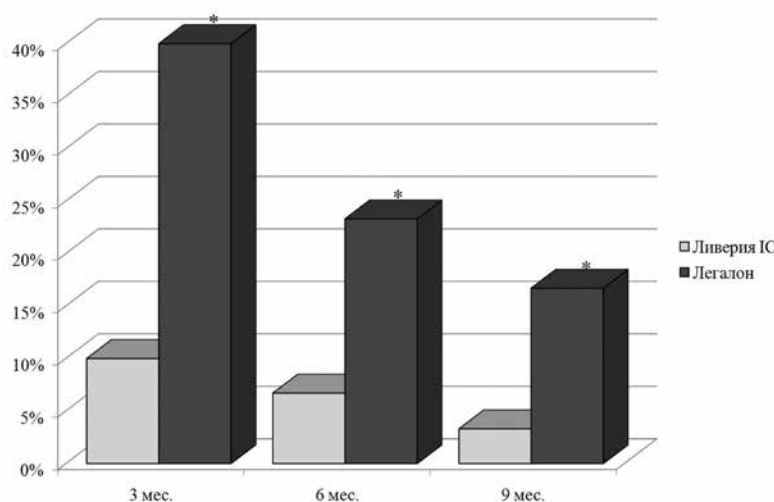


Рис. 7. Частота жалоб на явления астении и общей слабости в динамике лечения. * — частота симптомов между группами различается достоверно ($p < 0,05$).

Желтушность и зуд не беспокоили ни одного больного уже через 3 месяца лечения.

Через 3 месяца лечения при объективном исследовании также не была выявлена иктеричность ни в одном случае. Субиктеричность определялась у 28 (93,3%) больных основной группы и у всех больных группы сравнения. Через 6 месяцев лечения симптом имел место у 26 (86,7%) больных основной группы и у 28 (93,3%) больных группы сравнения. Через 9 месяцев от начала исследования соответственно у 22 (73,3%) и 25 (83,3%) больных. Мы можем заключить, что достоверной статистической разницы в устранении иктеричности и субиктеричности в зависимости от применявшейся терапии не было.

Через 3 месяца лечения болезненность при поверхностной пальпации в проекции ПЖ не определялась. Болезненность при глубокой пальпации сохранялась у 24 (80,0%) больных основной группы и 26 (86,7%) больных группы срав-

нения. Через 6 месяцев лечения — соответственно у 16 (53,3%) и 18 (60,0%) больных. Через 9 месяцев от начала исследования — у 8 (26,7%) и 10 (33,3%) больных. Следовательно, оба варианта лечения имели сходное позитивное влияние на это проявление ХП.

У всех больных перед началом лечения при пальпации определялось увеличение печени (см. выше). Отчетливой динамики в этом отношении через 3 месяца лечения не наблюдалось. Через 6 месяцев лечения уменьшение пальпаторных размеров печени, но не нормализация, отмечено у 12 (40,0%) больных основной группы и у 14 (46,7%) больных группы сравнения. Через 9 месяцев от начала исследования существенной динамики размеров печени не было.

После 3 месяцев лечения анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ не выявлялись ни в одном случае.

В табл. 3 отражена динамика функционального состояния печени под влиянием лечения.

Динамика показателей функционального состояния печени у обследованных больных

	Основная группа		Группа сравнения		Здоровые
	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев	
Общий белок, г/л	64±3	68±2	61±5	65±4	69±4
Альбумины, %	44,3±4,1	48,6±2,7	41,7±2,4	45,9±3,1	54,3±3,6
Глобулины, %					
α ₁	2,5±0,3	2,7±0,5	2,4±0,2	2,7±0,3	2,9±0,5
α ₂	7,6±0,7	7,9±0,4	7,4±0,4	7,8±0,9	8,2±0,8
β	13,4±1,5	14,1±0,8	13,1±0,7	14,3±1,3	14,4±1,3
γ	34,2±3,6	28,7±3,1	36,4±2,8	30,3±2,5	20,7±2,1
Протромбиновый индекс, %	85,3±1,4	86,1±1,8	84,8±1,2	85,7±2,3	87,2±2,8
Фибриноген, г/л	3,01±0,34	3,08±0,27	2,99±0,71	3,04±0,52	3,12±0,66
Холинэстераза, Ед/л	8143±196	8824±174*	8056±162	8272±194	8900±212
Общий билирубин, мкмоль/л	19,7±1,3	16,1±2,1	20,6±1,5	18,4±1,7	16,4±2,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,1±0,4	2,9±0,5	3,7±0,6	3,1±0,4	2,8±0,4
АлАТ, Ед/л	39,7±1,4	33,7±2,1	40,3±1,1	35,4±1,8	26,5±2,1
АсАТ, Ед/л	32,1±1,6	26,8±2,3	33,6±1,4	28,6±2,5	21,4±2,3
ЛФ, Ед/л	201,6±6,4	193,4±5,2	213,4±6,8	197,6±8,1	187,8±9,2
ГТПП, Ед/л	42,4±2,9*	40,1±2,7*	63,6±2,3	61,8±3,5	40,5±3,6

Примечание: * — различие между показателями двух групп достоверно ($p < 0,05$).

Синтетическая функция печени по данным показателей общего белка и протеинограммы, протромбина, фибриногена не была достоверно снижена (табл. 1). В процессе лечения отмечалась сходная в обеих группах больных тенденция к увеличению уровня общего белка, альбуминов, а также протромбинового индекса и фибриногена. Эта направленность была выражена сходно как при включении в терапию препарата Ливерия IC, так и Легалона. Отсутствие достоверной динамики этих показателей, вероятно, обусловлено тем, что выраженного гепатодепрессивного синдрома мы не наблюдали и до лечения. Из всех показателей синтетической функции печени до лечения существенно была снижена только активность холинэстеразы. Под влиянием терапии через 3 месяца в обеих группах выявлена достоверная направленность к повышению этого показателя без достижения нормы. Через 6 месяцев только в группе больных, получавших Ливерию IC, отмечено достоверное увеличение активности холинэстеразы по сравнению с исходными показателями с достижением уровня контрольной группы. У больных, получавших Легалон, достоверного увеличения активности холинэстеразы не достигнуто, и показатель оставался и через 6 месяцев достоверно ниже нормы (рис. 8).

При анализе динамики маркеров цитолиза гепатоцитов (общего и прямого билирубина, АлАТ, АсАТ) отмечено сходное достоверное снижение этих показателей в двух группах: после 3 месяцев лечения до 1,5 норм, а через 6 месяцев до 1,2–1,3 норм. Важно, что через 6 месяцев лечения в обеих группах маркеры цитолиза достоверно от нормы не отличались.

В отношении ЩФ как маркера холестаза динамика была такой же, как и маркеров цитолиза. Более выраженное положительное влияние Ливерии IC мы выявили на активность ГТПП. По данным литературы, этот показатель отражает не только выраженность холестаза, но и повышается при токсических поражениях печени, в т. ч. алкогольных [51]. В основной группе уже через 3 месяца лечения активность ГТПП

достоверно снизилась и достигла нормы. Через 6 месяцев лечения мы отметили недостоверную тенденцию к дальнейшему снижению активности фермента с сохранением этой активности в пределах нормы. В группе сравнения показатель ГТПП и после 3, и после 6 месяцев лечения имел только недостоверную тенденцию к снижению, оставаясь выше нормы. Следовательно, по нашим данным, препарат Ливерия IC имеет преимущества в отношении оптимизации антитоксической функции печени. Полученные данные соответствуют отчетливому позитивному эффекту препарата в отношении субъективных проявлений интоксикации.

При копроскопии стеаторея, амилорея и креаторея не определялись ни у одного больного, т. к. все пациенты получали адекватную заместительную ферментную терапию.

Внешнесекреторная функция ПЖ по результатам фекального эластазного теста в процессе лечения постепенно улучшалась. Через 3 месяца лечения в основной группе отмечена недостоверная тенденция к повышению уровня фекальной эластазы 1 до (184,5±6,1) мкг/г (по сравнению с исходным показателем ($p > 0,05$), в группе сравнения выражена аналогичная тенденция через 3 месяца лечения также была несущественной — показатель увеличился до (172,3±5,9) мкг/г (по сравнению с исходным показателем ($p > 0,05$)). Через 6 месяцев лечения в основной группе уровень фекальной эластазы 1 составил (191,8±5,7) мкг/г, а в группе сравнения — (179,1±6,3) мкг/г (по сравнению с исходным уровнем достоверной динамики нет) (рис. 9). В обоих случаях существенной разницы между показателями двух групп не было. К моменту окончания лечения сохранялось существенное снижение результатов фекального эластазного теста по сравнению с контрольной группой. Однако, все же в основной группе были достигнуты более высокие показатели фекальной эластазы 1.

Это подтверждается и частотой нормализации результатов фекального эластазного теста через 6 месяцев лечения. До лечения в каждой группе было по 7 (23,3%) больных

с нормальными результатами этого исследования. По окончании лечения в основной группе таких пациентов оказалось 11 (36,7%), а в группе сравнения — 8 (26,7%).

Динамика показателей панкреатических ферментов крови была следующей. Активность α -амилазы крови и мочи, липазы крови до начала лечения не превышала норму (табл. 2). В процессе терапии мы отмечаем только незначительные колебания этих показателей, которые при исследо-

вании через 3 и 6 месяцев лечения не выходили за рамки нормы и не имели достоверной динамики.

Достоверное снижение активности Р-изоамилазы крови и мочи было зарегистрировано через 6 месяцев лечения в обеих группах. Динамика показателя была сходной под влиянием двух вариантов терапии. По окончании лечения мы регистрировали нормальные средние показатели Р-изоамилазы крови и мочи в обеих группах (табл. 4, рис. 10).

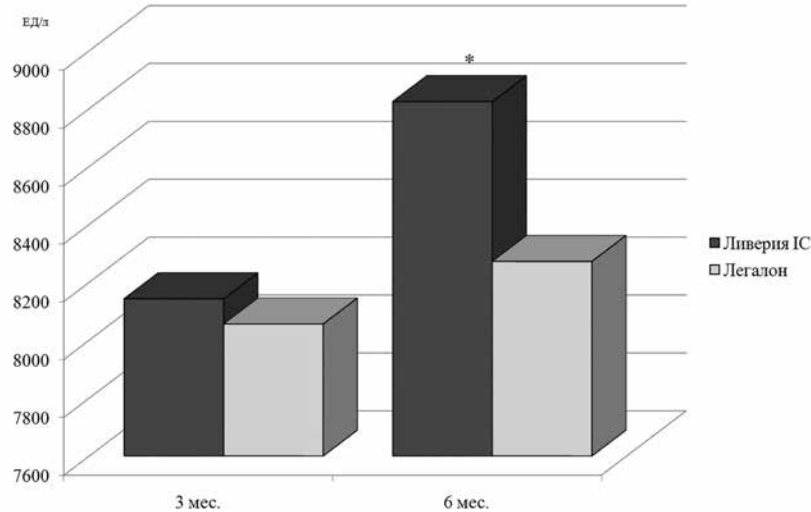


Рис. 8. Динамика активности холинэстеразы крови в процессе лечения. * — частота симптомов между группами различается достоверно ($p < 0,05$).

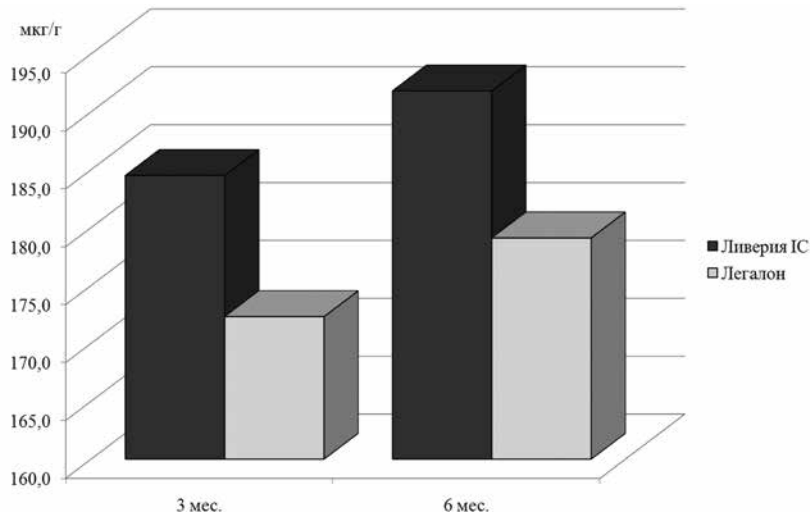


Рис. 9. Влияние двух вариантов терапии на внешнесекреторную функцию ПЖ по результатам фекального эластазного теста.

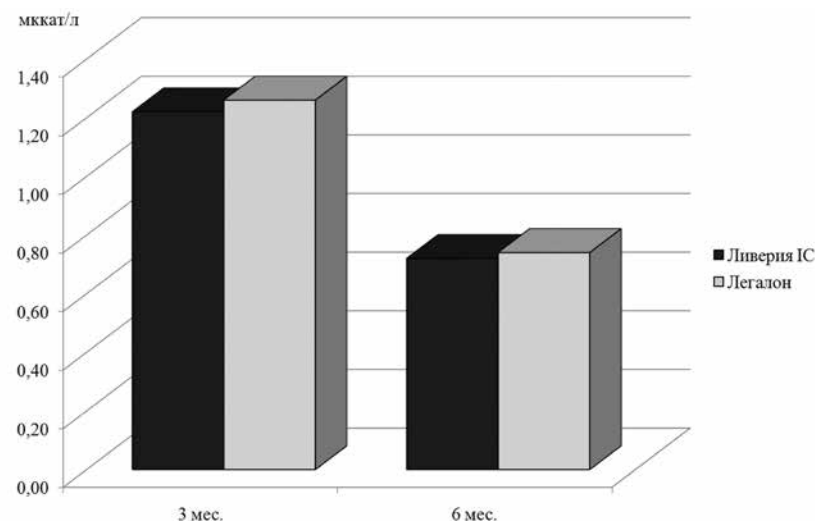


Рис. 10. Динамика активности Р-изоамилазы крови под влиянием различных вариантов лечения.

Динамика функционального состояния ПЖ в процессе лечения

	Основная группа		Группа сравнения		Здоровые
	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев	
а-амилаза крови, мккат/л	1,24±0,38	1,19±0,43	1,36±0,48	1,25±0,37	1,16±0,45
а-амилаза мочи, мккат/л	5,53±0,34	5,12±0,27	5,57±0,36	5,32±0,41	5,08±0,68
Р-изоамилаза крови, мккат/л	1,22±0,13	0,72±0,06	1,26±0,07	0,74±0,12	0,71±0,12
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	5,01±0,34	3,24±0,18	5,18±0,45	3,27±0,21	3,09±0,42
Дебиты уроамилазы, мккат/л:					
D ₁	26,42±0,25*	24,87±0,18*	37,14±0,42	28,64±0,37	24,63±1,98
D ₂	66,17±1,73	43,05±1,22*	68,34±1,96	64,51±2,07	33,82±4,96
D ₃	76,14±2,86	40,18±2,04*	71,36±3,16	69,37±2,97	31,99±5,32
Коэффициенты индукции панкреозимина:					
K ₁	2,50±0,07*	1,73±0,05*	1,83±0,13	2,25±0,21	1,36±0,09
K ₂	2,88±0,16*	1,61±0,07*	1,92±0,16	2,42±0,23	1,31±0,07
Липаза крови, Ед/л	32±6	26±4	31±8	28±7	24±8

Примечание: * — различие между показателями двух групп достоверно (p<0,05).

Мы выявили преимущества лечения с включением Ливерии ИС при анализе динамики дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина. Так, в основной группе достигнута достоверная позитивная динамика и нормализация D₁ уже через 3 месяца лечения. В группе сравнения в эти сроки регистрировалась только недостоверная тенденция к снижению D₁ без достижения нормы. D₂ и D₃ в обеих группах по окончании 3 месяцев терапии достоверно не снижались (табл. 4). Через 6 месяцев лечения в основной группе достигалась достоверная динамика D₂ и D₃ по сравнению с исходными показателями с достижением данных контрольной группы. В группе сравнения и через полгода терапии существенного снижения D₂ и D₃ не было, однако достигалась достоверная динамика и нормализация D₁ (табл. 4).

Параллельно отмечалась соответствующая динамика коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина K₁ и K₂, т. к. они являются производными показателями от дебитов уроамилазы. Важно, что под влиянием терапии с включением Ливерии ИС после 6 месяцев лечения выравнивались соотношения между дебитами и коэффициентами. То есть, после 6 месяцев терапии в основной группе мы регистрировали правильные соотношения D₂>D₃ и K₁>K₂, тогда как в группе сравнения эти соотношения оставались измененными: D₂<D₃ и K₁<K₂ (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о нормализации реакции ПЖ на пищевую стимуляцию. Возможно, это связано с выраженным антитоксическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием метадоксина (см. выше).

Динамика результатов сонографии печени и ПЖ под влиянием лечения

У больных обеих групп при сонографии через 3 месяца лечения размеры печени существенной динамики не имели. Через 6 месяцев лечения размеры печени уменьшились у 16 (53,3%) больных основной группы и 15 (50,0%) больных группы сравнения. Затухание эхосигнала к периферии к концу лечения имело место у 10 (33,3%) больных основной группы и у 14 (46,7%) больных группы сравнения. Обеднение сосудистого рисунка наблюда-

лось соответственно у 9 (30,0%) и 15 (50,0%) больных, закругление края левой доли печени — у 7 (23,3%) и 11 (36,7%) больных. Неоднородность ткани печени регистрировалась к концу лечения соответственно у 8 (26,7%) и 7 (23,3%) больных. В основной группе показатель L левой и правой долей печени снизился достоверно до 28,7±0,8 и 28,5±0,6 (по сравнению с исходным показателем p<0,05), хотя и оставался существенно выше нормы. В группе сравнения L также снизился до 32,1±2,6 и 31,2±1,4, но разница между исходными и конечными показателями была недостоверной (p>0,05). В то же время, сохранялось существенное отличие между данными контрольной группы и группы сравнения через 6 месяцев лечения (p<0,05). В результате различия между показателем L правой и левой долей печени пациентов основной группы и группы сравнения оказались достоверными. Это, на наш взгляд, косвенно свидетельствует о более эффективном антифибротическом действии препарата Ливерия ИС и о его способности уменьшать выраженность жировой дистрофии печени, т. к. основные причины повышения показателя L — фиброз и избыток жира в ткани печени [10]. Наши выводы подтверждаются и более отчетливым уменьшением частоты субъективных сонографических признаков стеатоза печени у больных основной группы (см. выше).

Через 6 месяцев лечения увеличение всей ПЖ или ее части регистрировалось только у 1 (3,3%) больного основной группы и у 2 (6,7%) больных группы сравнения. Частота других сонографических симптомов ХП была сходной в обеих группах (рис. 11).

В основной группе показатель L в области головки ПЖ за 6 месяцев лечения достоверно снизился до 22,3±0,9, а N и Kgsf — существенно увеличились до (7,84±1,22)% и 84,5±6,4 (по сравнению с исходными показателями p<0,05). Однако, нормы эти показатели не достигли. В группе сравнения определялась только недостоверная тенденция к позитивной динамике L, N и Kgsf. Важно, что к концу лечения L в области головки ПЖ в основной группе был существенно ниже, чем в группе сравнения.

Пример динамики сонографии ПЖ представлен на рис. 12.

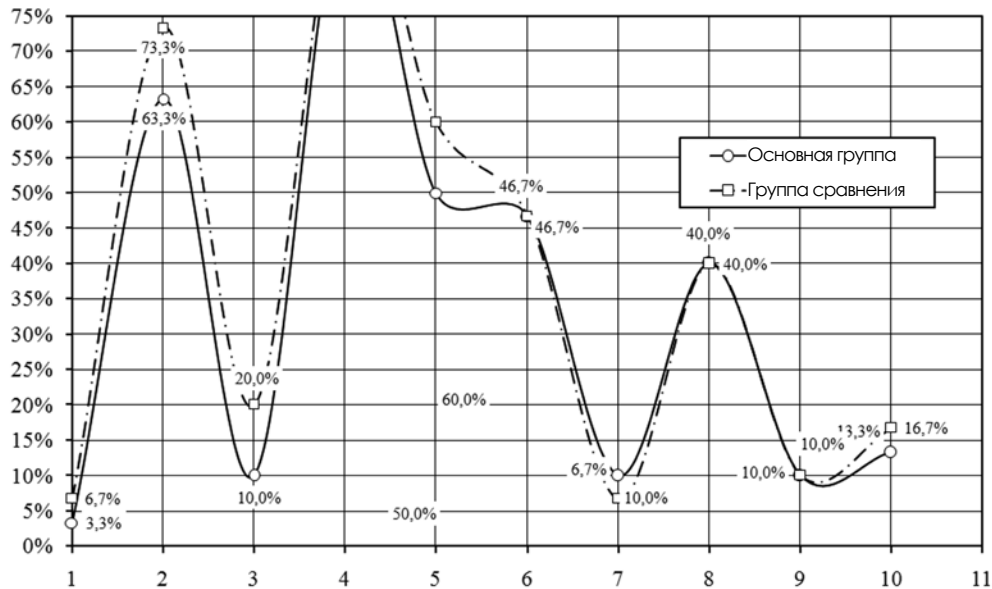


Рис. 11. Частота сонографических изменений ПЖ через 6 месяцев лечения у больных двух групп.

- 1 — увеличение всей ПЖ или ее части;
 2 — повышение эхогенности;
 3 — снижение эхогенности;
 4 — неоднородность структуры;
 5 — нечеткость контуров;
 6 — кальцификаты ткани ПЖ;
 7 — кальцинаты в протоках ПЖ;
 8 — расширение вирсунгианового протока;
 9 — расширение холедоха;
 10 — кисты и псевдокисты.



а)



б)

Рис. 12. Пример динамики результатов сонографии ПЖ больного С. с алкогольными ХГ и ХП в стадии обострения под влиянием основного варианта лечения (через 6 месяцев).

а) ПЖ увеличена — головка 4,9 см, тело 3,2 см, хвост четко не визуализируется из-за метеоризма. Контур ПЖ волнистый, нечеткий. Структура диффузно неоднородная, в проекции головки определяется масса кальцификатов. Общая эхогенность ПЖ повышена.

б) После лечения размеры ПЖ уменьшились: головка — 3,5 см, тело — 2,7 см, хвост четко не визуализируется. Контур волнистый, нечеткий. Структура диффузно неоднородная, в проекции головки сохраняются мелкие кальцификаты. Общая эхогенность ПЖ повышена.

Результаты катamnестического наблюдения

Мы наблюдали наших пациентов еще 3 месяца после окончания лечения. Ухудшения течения ХГ у больных основной группы за этот период не наблюдалось. В группе сравнения у 3 (10,0%) больных имело место ухудшение течения ХГ (усугубление дискомфорта, тяжести в правом подреберье, появление субиктеричности кожи и слизистых оболочек, увеличение размеров печени при пальпации не более чем на 1,0–1,5 см по сравнению с моментом окончания лечения). Все эти эпизоды были связаны с приемом алкоголя.

Обострения ХП за 3 месяца после окончания терапии наблюдались у 2 (6,7%) больных основной группы и у 5 (16,7%) больных группы сравнения. Все обострения также были связаны с приемом алкоголя и/или жирной, острой пищи.

Выводы

Препарат Ливерия IC эффективен в лечении больных с сочетанием ХГ и ХП токсической (алкогольной) этиологии. Под влиянием комплексного лечения с включением этого препарата уменьшаются явления интоксикации, уменьшается степень увеличения печени при пальпации,

улучшается функциональное состояние печени, в т. ч. синтетическая и антитоксическая функции, улучшается внешне-секреторная функция ПЖ по результатам фекального эластазного теста, уменьшается выраженность («уклонения») панкреатических ферментов в кровь, улучшаются результаты сонографии печени и ПЖ, уменьшается показатель L

правой и левой долей печени, а также в области головки ПЖ, улучшаются другие показатели ультразвуковой гистогграфии ПЖ (N и Kgst). За период лечения мы не наблюдали ни одного случая ухудшения течения ХГ и ХП, а за 3 месяца после окончания лечения развивались редкие умеренные обострения вследствие алкогольной и пищевой провокации.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамова М. В. Особенности течения и оптимизация фармакотерапии токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя / М. В. Абрамова, В. Е. Веровский // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. — 2008. — № 2. — С. 27–30.
- Бабак О. Я. Цирроз печени и его осложнения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. — К.: Здоровье Украины, 2011. — 576 с.
- Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: метод. рекомендации / М. Ф. Лендьел, В. В. Желтвай, Л. П. Киртич [и др.] — Ужгород: [Б. и.], 1985. — 16 с.
- Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравировская, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко // Гастроэнтерология: міжвід. зб. — К.: Заславский, 2014. — Вип. 53. — С. 7–14.
- Ведрова Н. Н. Опыт применения метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени / Н. Н. Ведрова, Н. Ю. Гнездилова // Нарколог. — № 4. — С. 24–26.
- Гершанович М. Л. Применение Метадоксила для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных / М. Л. Гершанович, В. В. Тихонова // Вопросы онкологии. — 2002. — № 4–5. — С. 598–600.
- Голованова Е. В. Метадоксил в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени / Е. В. Голованова // Рус. мед. журн. Гастроэнтерология. — 2013. — № 31. — С. 1652–1656.
- Динамика некоторых психофизиологических параметров в процессе лечения метадоксилом / М. Г. Чухрова, С. А. Курилович, Т. К. Гаскина, Е. А. Кулагина // Фарматека. — 2006. — № 20. — С. 12–16.
- Калабрезе В. Воздействие карбоксилата пирролидона и пиридоксина на метаболизм этанола в печени при хроническом поступлении этанола в организм крыс / В. Калабрезе, Н. Рагуза, В. Рицца // Международный журн. исследований реакций тканей. — 1995. — № 17. — С. 15–20.
- Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивизирующего панкреатита / Н. Б. Губергриц, Н. Е. Баринаова, В. В. Беляев [и др.] // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48–58.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: Морсион, 2000. — 320 с.
- Муриэль П. Фиброз и истощение запасов гликогена, вызываемое длительной желчной закупоркой: улучшение состояния при приеме метадоксина / П. Муриэль, Р. Дехеза // Печень. — 2003. — № 23. — С. 262–268.
- Неалкогольная жировая болезнь печени: возрастные особенности, новое в патогенетической терапии / А. И. Пальцев, И. В. Шарапов, Е. Н. Горбунов [и др.] // Эксперимент. и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 8. — С. 19–25.
- Обзор материалов 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической недели / Н. В. Харченко, И. Н. Скрипник, В. В. Харченко // Здоров'я України. — 2014. — № 3. — С. 56–57.
- Опыт применения препарата Метадоксил у больных алкогольным циррозом печени / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, А. А. Фролова, О. Ф. Шапошникова // Рус. мед. журн. — 2013. — № 19. — С. 2–6.
- Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. — Донецк: Папакица Е. К., 2006. — 214 с.
- Передерий В. Г. Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний / В. Г. Передерий, С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2014. — № 11/12. — С. 16–18.
- Сологуб Т. В. Возможности использования Метадоксила в комплексной терапии хронического гепатита С / Т. В. Сологуб, О. Ю. Осиновец, И. И. Токин // Terra Medica. — 2011. — № 2. — С. 13–18.
- Степанов Ю. М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравировська // Гастроэнтерология: міжвід. зб. — Дніпропетровськ: Журфонд, 2012. — Вип. 46. — С. 3–11.
- Харченко Н. В. Проблемы и успехи украинской гастроэнтерологии: итоги года и планы на будущее / Н. В. Харченко // Здоров'я України. — 2014. — № 1. — С. 5.
- Харченко Н. В. Проблемы и успехи украинской гастроэнтерологии: итоги года и планы на будущее / Н. В. Харченко // Здоров'я України. — 2014. — № 5. — С. 30.
- Action of metadoxine on isolated human and rat alcohol and aldehyde dehydrogenases. Effect on enzymes in chronic ethanol-fed rats / X. Pars, A. Moreno, J. M. Peraiba [et al.] // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 13, No 1. — P. 37–42.
- The beneficial effect of metadoxine (pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the treatment of fatty liver disease / J. Feher, L. Vali, A. Blazovics, G. Lengyel // Cemed. — 2009. — Vol. 3, No 1. — P. 65–79.
- Alcoholic abstinence syndrome: short-term treatment with Metadoxine / G. Bono, E. Sinfiorani, P. Merlo // Int. J. Clin. Pharm. Res. — 1991. — Vol. 11. — P. 11–35.
- The burden of liver disease in Europe / M. Blanchier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic [et al.]. — Geneva, 2013. — 61 p.
- Calabrese V. Effect of pyrrolidone carboxylate (PCA) and pyridoxine on liver metabolism during chronic ethanol intake in rats / V. Calabrese, N. Ragusa, V. Rizza // Int. J. Tissue React. — 1995. — Vol. 17, No 1. — P. 15–20.
- Changes in expression of the albumin, fibronectin and type I procollagen genes in CCl4-induced liver fibrosis: effect of pyridoxol L, 2-pyrrolidon-5 carboxylate / B. Arosio, D. Santambrogio, N. Gagilano, G. Annoni // Pharmacol. Toxicol. — 1993. — Vol. 73, No 6. — P. 301–304.
- Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 black mice / F. Fornai, M. Grazia Alessandri, U. Bonucelli [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. — 1993. — Vol. 45, No 5. — P. 476–478.
- Effects of metadoxine on cellular formation of fatty acid ethyl esters in ethanol treated rats / V. Calabrese, A. Calderone, N. Ragusa, V. Rizza // Int. J. Tissue React. — 1995. — Vol. 17, No 3. — P. 101–108.
- Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defense system following acute ethanol intoxication in rats / V. Calabrese, A. Calderone, N. Ragusa, V. Rizza // Drugs Exp. Clin. Res. — 1996. — Vol. 22, No 1. — P. 17–24.
- Effects of pyridoxine on hepatic tryptophan pyrrolase activity in rat during chronic ethanol administration / N. Ragusa, D. Zito, C. Bondi [et al.] // Biochem. Exp. Biol. — 1980. — Vol. 16, No 4. — P. 391–396.
- Effects of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats / R. Felicioli, I. Saracchi, A. M. Flaggiello, C. Bartoli // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. — 1980. — Vol. 18, No 6. — P. 277–280.
- Efficacy of Metadoxine extended release in patients with predominantly inattentive subtype attention-deficit/hyperactivity disorder / I. Manor, J. H. Newcorn, S. V. Faraone, L. A. Adler // Postgraduate Medicine. — 2013. — Vol. 125, Iss. 4. — P. 181–190.
- Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy, E. Dominguez-Munoz, C. Imrie [et al.] // UEG J. — 2014. — Vol. 2, No 5. — P. 345–354.
- Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis / M. T. Cartmell, A. N. Kingsnorth, D. A. O'Reilly [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2005. — Vol. 43, No 1. — P. 97–98.

36. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis / V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton, J. Deviere // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, No 7. — P. 1350–1354.
37. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population / *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1537–1544.
38. Gutierrez-Ruiz M. C. Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture / M. C. Gutierrez-Ruiz, L. Bucio // *Pharmacological Research.* — 2001. — Vol. 44, No 5. — P. 431–436.
39. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008 : a nationwide population based cohort study / T. D. Sandahl, P. Jepsen, K. L. Thomsen, H. Vilstrup // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54. — P. 760–764.
40. Incidence and natural course of fatty liver in the general population : the Dionysos study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1387–1391.
41. Koch M. M. L'approccio al paziente alcolista in un ambulatorio di gastroenterologia: il possibile ruolo di un nuovo farmaco GABA agonista / M. M. Koch, G. E. Bazuro, F. Del Sette // *Alcolologia.* — 1989. — Vol. 1. — P. 127.
42. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome / C. Castellares, P. Barreiro, L. Martin-Carbonero [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 2008. — Vol. 15. — P. 165–172.
43. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe / W. A. Zatonski, U. Sulkowska, M. Manczuk [et al.] // *Eur. Addict. Res.* — 2010. — Vol. 16. — P. 193–201.
44. Metadoxine an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway / Y. M. Yang, H. E. Kim, S. H. Ki, S. G. Kim // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2009. — Vol. 488, No 2. — P. 91–99.
45. Metadoxine in acute alcohol intoxication : a double blind, randomized, placebo-controlled study / L. S. Shpiienya, A. P. Muzychenko, G. Gasbarrini, G. Addolorato // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2002. — Vol. 26, No 3. — P. 340–346.
46. Metadoxine in alcohol-related pathology / S. Santoni, P. Corrandi, M. Zocchi, F. Camari // *Clin. Ter.* — 1989. — Vol. 130, No 2. — P. 115–122.
47. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism : a review / G. Addolorato, C. Ancona, E. Capristo, G. Gasbarrini // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 16, No 3. — P. 207–214.
48. Pellegrini Gimpietro D. E. Pyrrolidone carboxylic acid in acute and chronic alcoholism : preclinical and clinical studies / D. E. Pellegrini Gimpietro, F. Moroni // *Rec. Prog. Med.* — 1989. — Vol. 80. — P. 160–164.
49. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder / I. Manor, R. Ben-Hayun, J. Aharon-Peretz [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 73, No 12. — P. 1517–1523.
50. Sang-Hoon P. An efficacy evaluation of the oral Metadoxine administration in Korean alcoholic liver patients : a randomized, placebo-controlled trial / P. Sang-Hoon, Y. Jong-Eun, B. Kwan-Soo // *Kor. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 6. — P. 134.
51. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* / Ed. J. S. Dooley, A. S. F. Lok, A. K. Burroughs, E. J. Heathcote. — 12th ed. — New Delhi : WILEY-BLACKWELL, 2011. — 771 p.
52. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels / R. Haring, H. Wallaschofski, M. Nauck [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1403–1411.
53. Vitamin B6 (pyridoxine and pyridoxal 5-phosphate) // *Altern. Med. Rev.* — 2001. — Vol. 6, No 1. — P. 87–92.
54. WHO. European Status Report on alcohol and health : World Health Organization. Regional Office for Europe. — 2010.

УДК 616.36/.37-002.2-092:615.9-08-059

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
СОЧЕТАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА
И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА
ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко,
О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич,
Н. В. Беляева, А. Н. Агбалов

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, хронический алкогольный панкреатит, лечение, метадоксин, Ливерия IC

В статье представлен обзор литературы о терапевтических возможностях метадоксина. Авторы провели открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Ливерия IC в комплексном лечении больных с хроническим гепатитом в сочетании с хроническим панкреатитом токсической этиологии, в сравнении с группой пациентов с такой же патологией, получающих только базисную терапию.

Было показано, что под влиянием лечения с включением этого препарата уменьшаются явления интоксикации, степень увеличения печени при пальпации, улучшается функциональное состояние печени, в т. ч. синтетическая и антитоксическая функции, внешнесекреторная функция поджелудочной железы, уменьшается выраженность («уклонения») панкреатических ферментов в кровь, улучшаются результаты сонографии печени и поджелудочной железы.

УДК 616.36/.37-002.2-092:615.9-08-059

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ
СПОЛУЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ
ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ
ТОКСИЧНОЇ ЕТИОЛОГІЇ**

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. О. Голубова,
Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева, О. М. Агбалов

Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, хронічний алкогольний панкреатит, лікування, метадоксин, Ліверія IC

У статті представлено огляд літератури про терапевтичні можливості метадоксину. Авторі провели відкрите дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Ліверія IC у комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит у сполученні з хронічним панкреатитом токсичної етіології, у порівнянні з групою пацієнтів з такою ж патологією, які отримують тільки базисну терапію.

Було показано, що під впливом лікування з включенням цього препарату зменшуються явища інтоксикації, ступінь збільшення печінки при пальпації, поліпшується функціональний стан печінки, у т. ч. синтетична і антитоксична функції, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, зменшується вираженість («ухилення») панкреатичних ферментів у кров, поліпшуються результати сонографії печінки та підшлункової залози.

**PATHOGENETIC APPROACHES
TO THE TREATMENT OF CHRONIC
HEPATITIS COMBINED WITH CHRONIC
PANCREATITIS OF TOXIC ETIOLOGY**

N. B. Gubergripts, P. G. Fomenko,
O. A. Golubova, G. M. Lukashevich,
N. V. Byelyayeva, A. N. Agibalov
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky

Key words: alcoholic liver disease, chronic alcoholic pancreatitis, treatment, metadoxine, Liveria IC

The article presents an overview of the literature on the therapeutic opportunities of metadoxine. The authors conducted an open study on the efficacy and tolerability of Liveria IC in a complex treatment of patients with chronic hepatitis combined with chronic pancreatitis of toxic etiology, as compared to a group of patients with the same pathology, receiving only basic therapy.

It was demonstrated that symptoms of intoxication and degree of large liver mass in palpation reduced, exocrine pancreatic function and functional state of the liver improved, including synthetic and antitoxic functions, 'deviation' of pancreatic enzymes in the blood decreased, results of the liver and pancreatic sonography improved under the influence of treatment with the inclusion of this drug.