

УДК [618.3-06:616.36-002.12]-002

Особенности витаминного статуса у больных с заболеваниями печени различной этиологии. Возможности витаминотерапии

О.Ю. Катикова, Е.В. Ших

(Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Features of the vitamin status in patients with liver diseases of various etiology. Potentials of vitamin therapy

O.Yu. Katikova, Ye.V. Shikh

Цель обзора. Проанализировать состояние неферментативной физиологической антиоксидантной системы, представленной водо- и жирорастворимыми витаминами, при заболеваниях печени различной этиологии (токсической, лекарственной, алкогольной, метаболической, вирусной) и степени тяжести в клинике и у экспериментальных животных, а также представить собственные данные по исследованию витаминного статуса у больных с хроническим алкогольным гепатитом на фоне алкогольного цирроза печени (ЦП).

Основные положения. При заболеваниях печени различной природы наблюдается дефицит как отдельных витаминов в крови, тканях и органах, так и нарушение витаминного статуса в целом. Субклинические проявления неполноценности биантиоксидантного статуса в виде неспецифической симптоматики и снижения содержания витаминов в средах организма характерны для большинства хронических болезней печени. Клинический симптомокомплекс витаминной недостаточности сопутствует тяжелым заболеваниям – алкогольной болезни печени, первичному билиарному циррозу, первичному склерозирующему холангиту, болезням обмена. Установлено, что у больных с хроническим гепатитом на фоне ЦП алкогольной этиологии плазменный уровень витаминов B₂, B₆ и C снижен по сравнению со здоровыми людьми среднего возраста на 40–90%, витаминов E и B₁ – на 30–70%, малонового диальдегида – повышен на 50–180%. Использование в течение 25 дней традиционной терапии выявило достоверное увеличение содержания в плазме витаминов B₁ (на 10,27%) и B₆ (на 15,05%) и оказало влияние на уровень витаминов C, E, B₂.

The aim of review. To analyze a state of non-enzymatic physiological anti-oxidative system represented by water- and fat-soluble vitamins, at liver diseases of various etiology (toxic, drug-induced, alcoholic, metabolic, viral) and severity grades in clinical setting and experimental animals and to present original data on vitamin status in patients with chronic alcohol-induced hepatitis on a background of alcoholic liver cirrhosis (LC).

Original positions. At diseases of liver of the various nature isolated deficiency as some vitamins in blood, tissues and organs, and disorders of vitamin status in general is observed. Subclinical manifestations of deficiency of bioanti-oxidative status as nonspecific signs and decrease of vitamin contents in the body are typical for the majority of chronic liver diseases. Clinical symptom-complex of vitamin insufficiency accompanies severe diseases: alcohol-induced liver disease, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, metabolic diseases. It is known, that in patients with chronic hepatitis on a background of LC of alcoholic etiology plasma level of hepatoflavins, B₂, B₆ and C is decreased in comparison to healthy middle-aged people by 40–90%, that of vitamin E and B₁ – by 30–70%, malonic dialdehyde concentration is increased by 50–180%. Application of traditional treatment for 25 days revealed significant increase of vitamins B₁ (on 10,27%) and B₆ (on 15,05%) content in plasma, and influenced level of vitamins C, E, B₂.

Conclusion. Oxydative stress is one of the important pathogenic parts of liver disease progression. Efficacy of treatment is determined by complex of the actions including including regeneration of the functional potential of physiological anti-oxidative system:

Заключение. Одним из важных звеньев патогенеза в прогрессировании патологии печени является оксидативный стресс. Успешность лечения определяется комплексом мероприятий, включающих в себя в том числе восстановление функциональной полноценности физиологической антиоксидантной системы – активности ферментов и биоантиоксидантного витаминного статуса. В обзоре представлены сведения о способах и методах применения витаминов в качестве средств фармакотерапии заболеваний печени.

Ключевые слова: печень, витамины, липопероксидация, антиоксиданты.

activity of enzymes and bioantioxidative vitamin status. The review presents data on methods of application of vitamins at pharmacotherapy of hepatopathies.

Key words: liver, vitamins, lipoperoxidation, antioxidants.

В последние годы убедительно показано, что процессы *пероксидации липидов* (ПОЛ) являются одним из важных механизмов повреждения гепатоцита и/или прогрессирования *хронических диффузных заболеваний печени* (ХДЗП), поэтому применению *биоантиоксидантов* (БАО), к которым относятся жир- и водорастворимые витамины, все больше внимания уделяют клиницисты и ученые-экспериментаторы [11, 24].

Наиболее токсичные радикальные продукты ПОЛ удаляются главным образом отдельными БАО, к которым относятся фенольные антиоксиданты – α -токоферол, полифенолы, флавоноиды и близкие к ним по строению хиноны – витамины группы К, убихинон. Их действие усиливают серосодержащие соединения – глутатион, эрготионеин, цистеин, метионин, а также витамины А и С, β -каротин [8]. Кроме того, в организме имеется большая группа соединений – восстановителей окисленных форм БАО, проявляющих свою активность в зависимости от характера (кислотности) среды или являющихся промежуточными продуктами в синтезе БАО: производные никотиновой кислоты, селенит натрия, глутаминовая и липоевая кислоты, индуктор антиоксидантных ферментов – рибофлавин, а также различные микроэлементы – Se, Cu, Zn, Mo, Mg [22, 27].

Важной особенностью *физиологической антиоксидантной системы* (ФАОС) является распределение ее компонентов между гидрофильной и гидрофобной фазами клеточных структур. Жирорастворимые антиоксиданты (токоферол, β -каротин, полифенолы, убихинон и др.) локализованы в липидных структурах – мембранах, липопротеинах. Водорастворимые – аскорбиновая кислота, глутатион, эрготионеин, антиперекисные и протеолитические ферменты – функционируют внутри клетки. Во внеклеточном пространстве находятся различные металлопротеины (церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин, гемоглобин, альбумин), мочевиная и аскорбиновая кислоты [35, 38]. Таким образом, все клеточные структуры и внеклеточная среда находятся под контролем

ФАОС. Эндогенные фенольные антиоксиданты, представленные токоферолом, убихиноном, полифенолами и флавоноидами, занимают ключевое положение в антиоксидантной системе организма. Прежде всего это связано с тем, что они контролируют целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур – мембран [26].

Витамин Е относится к наиболее сильнодействующим природным антиоксидантам и является «первой линией обороны» клеточных мембранных фосфолипидов [1]. При этом в ингибировании ПОЛ участвуют только восстановленные формы витамина Е, а восстановителем антиоксидантных свойств токоферола является аскорбиновая кислота. Витамин Е предупреждает образование конечных продуктов *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП) и стабилизирует плазматические мембраны клеток [6, 11]. Суточная потребность в витамине Е составляет 4–5 мг [33, 39]. α -Токоферол концентрируется в мембранах митохондрий, эритроцитах, плазматических мембранах, т. е. там, где измеряется высокое парциальное напряжение кислорода. В числе основных причин высокой эффективности α -токоферола можно назвать следующие:

- стабилизация липидного бислоя за счет образования устойчивых комплексов между молекулами α -токоферола и остатками полиненасыщенных жирных кислот, ограничивающих доступ *активных форм кислорода* (АФК) к жирнокислотным цепям.

- ярко выраженная антирадикальная активность, проявляющаяся против всех *свободных радикалов* (СР) кислорода, в том числе в отношении самого реакционноспособного – супероксида-ниона, а также синглетного кислорода.

α -Токоферол способен прерывать цепи окисления благодаря переносу водорода с фенольного кольца на пероксидный радикал с образованием молекулярного продукта. Образующийся из α -токоферола феноксирадикал является относительно стабильной и неакционноспособной структурой за исключением его взаимодействия с

другими пероксидными радикалами $\text{ROO}\cdot$. При окислении хроманового кольца и боковой цепи α -токоферола образуется продукт, не являющийся СР. Этот продукт образует конъюгат с глюкуроновой кислотой и экскретируется из организма с желчью [26].

Было установлено, что в модельных смесях липидов природного происхождения α -токоферол обеспечивает до 60–85% ингибирующего эффекта по сравнению с другими природными антиоксидантами. При изучении совместного действия липидных антиоксидантов в смеси липидов, выделенных из тканей рыб, эффективность токоферола, витамина К, убихинона и убихроменона выражалась соотношением 7:6:3:1 [11].

α -Токоферол, селенит натрия, ряд фенольных соединений природного происхождения оказывают выраженное гепатопротекторное действие при нарушениях функций печени, вызванных гепатотропными ядами, способствуют снижению нарастающего количества продуктов ПОЛ в крови, желчи, гомогенатах тканей внутренних органов [24]. Тетрахлорэтан, этиловый и аллиловый спирты, индуцирующие ПОЛ, повышают содержание *диеновых конъюгатов* (ДК) и *малонового диальдегида* (МДА) в гомогенатах печени, легких, сердце, почках крыс [20].

Токсический гепатит, индуцированный у крыс CCl_4 и хлорсилом, сопровождается увеличением интенсивности ПОЛ в печени в 15–20 раз, в селезенке, тимусе и костном мозге — в 4–5 раз. Введение животным липосом, полученных из фосфолипидов печени здоровых крыс, содержащих витамин Е и селенит натрия, приводит к нормализации выявленных отклонений в течение 15–20 дней [26]. При введении белым крысам CCl_4 отмечается снижение содержания в плазме крови α -токоферола, ретинола, аскорбиновой кислоты на 4-е сутки на 42, 45 и 44% соответственно, на 7-е сутки — на 45, 45 и 45%, на 14-е сутки — на 22, 17 и 36%. При этом зарегистрированы снижение активностей плазменных *супероксиддисмутазы* (СОД), *каталазы* (КТ), *глутатионредуктазы* (ГР), *глутатионпероксидазы* (ГП), содержания восстановленного глутатиона, рост активности церулоплазмينا [11]. При экспериментальном поражении печени CCl_4 галактозамином витамин Е оказывает стабилизирующее действие на мембраны лизосом, митохондрий, микросом, вызывает нормализацию содержания индикаторных ферментов [35]. Комбинация витамина Е и селенита натрия, убихинона-9, витамина Е и селенита натрия обеспечивает потенцирование фармакотерапевтического эффекта, полностью предупреждая некроз при поражении печени хлорсилом в токсической дозе. При остром токсическом гепатите, вызванном CCl_4 и хлорсилом, терапевтический эффект убихинона был в 5 раз выше, чем у витамина Е [5].

Применение α -токоферола ацетата и селенита натрия уменьшает количественное значение показателей ПОЛ и снижает интенсивность нарушений желчеотделительной функции печени, существенно ограничивает и предотвращает цитолиз гепатоцитов путем уменьшения проницаемости их мембраны. Витамин Е и селенит натрия как в отдельности, так и в комбинации увеличивают в пораженных гепатоцитах количество рибосом и полисом, которые ответственны за синтез альбуминов, что является одним из важных механизмов, отвечающих за состояние антитоксической и метаболической функций печени [26]. По величине антиоксидантного эффекта в эксперименте с поражением печени CCl_4 и этанолом производные оксикоричных кислот превзошли изолированный токоферол, так как проявляют соответствующую активность в дозах, в 5–12 раз меньших, чем витамин Е. Дибунол и α -токоферол ацетат предупреждают нейро-, гемато-, гепатотоксические эффекты акрилонитрила при остром и хроническом отравлении у крыс. Добавление в пищу работникам производства акрилонитрильного каучука масляного раствора α -токоферола ацетата (25–30 мг на человека в сутки) в течение года по схеме «месяц — витаминизация, месяц — перерыв» позволило снизить число случаев нетрудоспособности с 88 до 66 по всем заболеваниям [14].

Токсическое воздействие на крыс 2-нитро-4-хлорфенола сопровождалось гепато- и нефротоксическими эффектами, уменьшением в 2 раза количества SH-групп и увеличением в 1,5–2 раза содержания МДА в сыворотке крови. Предварительное введение ионола в дозе 60 мг/кг и α -токоферола ацетата в дозе 30 мг/кг за 18 часов до затравки препятствовало развитию токсического синдрома. α -Токоферола ацетат оказывал нефро- и гепатопротекторное действие, увеличивая содержание общих и небелковых SH-групп [18]. Введение морским свинкам при фтористой интоксикации комплекса биоантиоксидантов (витамины С, Е, Р) способствовало регрессии лабораторных сдвигов функциональных проб печени, тормозило развитие нарушений гомеостаза.

Интоксикации фосфорорганическими инсектицидами (карбафос, хлорофос) уменьшают активность антиоксидантных ферментов, повышают удельную окисляемость липопротеидов и увеличивают удельную концентрацию ДК. Хлорофос в среднесмертельной дозе стимулирует накопление МДА в печени крыс. α -Токоферол при 5–7-кратном профилактическом применении повышает выживаемость животных при отравлении карбафосом, а в комбинации с атропином предупреждает их летальность при введении 1,5 абсолютно смертельных доз яда [26].

При моделировании холестаза у крыс-самцов путем перевязки общего желчного протока отмечалось уменьшение содержания в сыворотке

крови токоферолов, ретинолов и каротинов на 1,5, 14,5 и 31,4% соответственно. При этом снижалась также активность плазменных ферментов КТ, СОД, ГП, возрастала активность плазменной ГР и уровень *восстановленного глутатиона* (ВГ) [4].

Ишемия печени в эксперименте, осуществляемая наложением лигатуры на *a. hepatica propria*, в реперфузионном периоде вызывает значительное снижение содержания витаминов у взрослых кроликов-самцов на 30-й и 120-й минуте: ретинола плазмы — соответственно на 13,5 и 37,55%, ретинола эритроцитов — на 8,98 и 22,5%, α -токоферола плазмы — на 12,66 и 24,61%, α -токоферола эритроцитов — на 7,26 и 20,0% [30].

У белых крыс-самцов на фоне 14-дневного поражения печени рифампицином, изониазидом, пиразинамидом наблюдалось снижение содержания витамина Е в сыворотке крови на 53% от исходного уровня. Использование токоферола ацетата в дозе 15 мг/кг и сочетания токоферола ацетата (15 мг/кг) с рибоксином (100 мг/кг) препятствовало уменьшению концентрации витамина Е в сыворотке крови соответственно на 40 и 1%. Отмечено, что использование токоферола ацетата ограничило повышение уровня ДК и МДА, активности *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) и *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), способствовало увеличению активности СОД, содержания ВГ в сыворотке крови [25].

Развитие токсических этаноловых поражений печени сопровождается повышением содержания ДК и МДА в гомогенатах печени, легких, сердца, почек. Инициирование процессов ПОЛ происходит на фоне истощения антиоксидантной защиты. Уменьшение окисления липидов достигается введением веществ, обладающих антиоксидантным и мембранопротекторным действием, таких как α -токоферол, селенит натрия, настой астрагала, синтетические производные оксикоричных кислот [26]. Ежедневное введение α -токоферола (50 мг/кг) на фоне экспериментальной хронической алкогольной интоксикации повышает антиоксидательную активность мембран эритроцитов и нормализует содержание арахидоновой кислоты в печени [47].

У больных наркоманиями и токсикоманиями в плазме крови обнаружено увеличение содержания α -токоферола, что, по-видимому, можно объяснить его выходом из органов резервирования при повреждении гепатоцитов [42]. У больных гепатитом В, протекающим на фоне алкогольного поражения печени, отмечается усиление накопления гидроперекисей, снижение коэффициента холестерин/фосфолипиды, падение уровня ненасыщенности жирных кислот в сравнении с контролем [19, 43].

Использование в комплексной терапии хронического вирусного гепатита В витамина Е

показало снижение интенсивности ПОЛ, нормализацию показателей липидограммы мембран эритроцитов. Применение витаминов (токоферола ацетата, кверцитина) в комплексном лечении больных острым и хроническим вирусным гепатитом В способствует, наряду с улучшением клинико-лабораторных и иммунных показателей, элиминации лимфоцитов с нестабильными хромосомными aberrациями и восстановлению цитогенетического гомеостаза [38]. Это позволяет считать патогенетически обоснованным применение антиоксидантов при гепатитах, особенно при действии на больных мутагенов химической или радиационной природы или при наличии сопутствующей хронической патологии [11, 24].

Применение витамина Е *per os* у больных хроническим активным гепатитом и *циррозом печени* (ЦП) не только способствует улучшению клинического течения заболевания, но и нормализует разнонаправленные сдвиги в системе свертывания крови. Курс лечения токоферолом в дозе 0,6 г/сут существенно улучшает самочувствие больных ЦП и приводит к нормализации основных клинико-биохимических показателей, в первую очередь уровня билирубина [41]. При этом повышается содержание общих сульфгидрильных групп, ВГ, нормализуется содержание ДК, МДА в крови.

При обследовании 86 больных с *первичным билиарным циррозом* (ПБЦ) и 19 пациентов с *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ) установлено снижение содержания в сыворотке крови α -токоферола, α -каротина, витамина А, лютеина/зеаксантина, ликопина, β -каротина, β -криптоксантина [44]. В исследовании, проведенном в Испании в Hospital Universitari de Sant Joan, у 55 больных ЦП выявлено значительное снижение уровня витамина Е в сыворотке, ЛПОНП и ЛПВП [42]. Данная динамика коррелировала со степенью поражения функции печени. При ПБЦ и ПСХ нарушается адсорбция токоферолов в кишечнике, и клинический эффект достигается только при парентеральном применении препарата.

Клинические проявления дефицита витамина Е при холестазе у детей включают мозжечковую атаксию, дисфункцию задних столбов спинного мозга, периферическую полинейропатию и дегенерацию сетчатки [46]. У взрослых больных при повышении содержания билирубина в сыворотке более 100 мкмоль/л уровень витамина Е снижен постоянно, однако специфический неврологический синдром развивается не всегда [42]. Недостаточность витамина Е при холестазе у детей и взрослых приводит к развитию нервно-мышечного синдрома и арефлексии. При появлении неврологических изменений внутримышечное введение витамина Е позволяет добиться их стабилизации, но не регресса [32].

Витамин Е относится к лекарственным средствам, эффективность которых в лечении *алкогольной болезни печени* (АБП) противоречива [19]. Однако в отдельных клинических и экспериментальных исследованиях доказана антифибротическая активность α -токоферола, его способность уменьшать продукцию коллагена, TNF- α (фактора некроза опухоли α), провоспалительных интерлейкинов в печени [9, 15]. Витамин Е подавляет активацию *звездчатых клеток* (ЗК), защищает гепатоциты от апоптоза и ослабляет экспериментальный фиброз печени [41].

Витамин А и каротиноиды (α - и β -каротин, β -криптоксантин, ликопен, лютеин, зеаксантин, астаксантин, кантаксантин) были выделены из рыбьего жира в 1916 г. и названы сначала А-фактором, а затем витамином А. К настоящему времени известны три витамина из группы А: А₁ (ретинол), А₂, неовитамин А (цис-форма витамина А₁). Предшественниками витамина А являются α - и β -каротин. Наиболее биологически активный — β -каротин, при распаде которого образуются две молекулы витамина А: их антиоксидантная активность проявляется в регулировании процессов ПОЛ в мембранах клеток. Считается, что витамин А может быть ловушкой СР, в частности синглетного кислорода, а также восстановителем сульфгидрильных соединений. В норме в ЗК печени находятся капли жира, содержащие витамин А [32]. В них сосредоточены основные запасы ретиноидов организма. В замороженных срезах печени можно выявить флюоресцирующие отложения витамина А. Повреждение печени активирует клетки Ито, которые обладают фиброгенными свойствами, что вызывает обструкцию мелких ветвей воротной вены [45]. Они пролиферируют и увеличиваются, из них исчезают капли жира, содержащие ретиноиды, увеличивается шероховатая эндоплазматическая сеть, появляется специфический белок гладких мышц α -актин, увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез. Гипервитаминоз А, который может возникнуть вследствие передозировки витамина, например при лечении псориаза или угрей ретиноидами, инициирует пересинусоидальный фиброз, склероз центральной вены и фокальный застой в ЗК Ито — липоцитах в пространстве Диссе — с манифестацией клинических проявлений веноокклюзией, портальной гипертензией и асцитом [10, 34].

У детей на фоне холестатического синдрома может развиваться недостаточность витамина А, несмотря на его нормальное депонирование в печени. Холестатическая желтуха развивается при нарушении поступления желчи в двенадцатиперстную кишку. Значительного нарушения состояния больного не происходит, отмечается интенсивный зуд. Желтуха прогрессирует, в

сыворотке крови повышаются уровни конъюгированного билирубина, холестерина и конъюгированных желчных кислот, активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Вследствие стеатореи уменьшается масса тела и нарушается всасывание витаминов А, D, E, K, а также кальция. Стеаторея обусловлена недостаточным содержанием солей желчных кислот в просвете кишечника, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов [32]. При длительном холестазе снижается уровень витамина А в сыворотке вследствие нарушения всасывания [38, 44]. При этом процесс накопления витамина в печени не нарушен. При истощении печеночных запасов витамина А наступает нарушение адаптации глаза к темноте («куриная слепота») [45].

Каротиноиды поглощают АФК и уменьшают содержание чужеродных антигенов в организме: они защищают от перекисидации липиды, могут уменьшать содержание в крови гидроперекисей и поддерживать в стабильном состоянии клеточные мембраны и их рецепторы. β -Каротин оказался эффективным при заболеваниях органов пищеварения, сопровождающихся нарушениями иммунной системы и равновесия между прооксидантной и антиоксидантной системами [28].

У больных хроническим гепатитом существенно повышено содержание пентана в выдыхаемом воздухе, а также МДА в эритроцитах. Веторон применяли в течение 4 нед в дозе 80 мг/сут (2 раза в день по 40 мг водного раствора). В последующем за пациентами наблюдали в течение полутора лет. В результате проведенного лечения больные отмечали значительное улучшение самочувствия, у них исчезал астенический синдром, проходили неприятные ощущения в правом подреберье, нормализовались биохимические показатели, включая снижение перекисидации липидов. Под влиянием терапии ветороном значительно улучшились показатели клеточного иммунитета в виде увеличения содержания Т-лимфоцитов (преимущественно за счет Т-хелперов) и повышения гуморального иммунитета G, что свидетельствует о выраженном иммуномодулирующем действии препарата [21].

При ХДЗП отмечается также дефицит витамина D, приводящий к остеомалации. Метаболические костные нарушения при болезнях печени включают основные формы остеомалации и остеопороз. При остеопорозе наблюдается потеря костной ткани — матрикса и минеральных элементов. При остеомалации страдает минерализация остеоида — новообразованной костной ткани. В ранней доцирротической стадии холестатических поражений печени остеодистрофия обусловлена нарушением процесса образования новой кости и кальцийзависимого, а следовательно, и витамин-D-зависимого, процесса минерализации

остеоида, в то время как при ЦП — повышением резорбции [32]. Уровень витамина D снижается вследствие нарушения всасывания, неадекватного поступления с пищей, недостаточного пребывания на солнце [1, 6, 27]. Однако лечение витамином D не влияет на состояние костной ткани у больных ХДЗП [40]. Процессы активации витамина D в печени (25-гидроксирование) и в почках (1-гидроксирование) не нарушены. Определение уровня витамина D у больных с хроническим холестазом имеет большое значение, так как остеопения легко поддается лечению. Необходимы контроль уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и проведение денситометрии, определяющей степень выраженности остеопении. При выявлении гиповитаминоза D назначают заместительную терапию. У детей нарушение всасывания кальция и витамина D является причиной развития холестатического желчного рахита.

Аскорбиновая кислота может выступать в качестве донора и акцептора водорода благодаря наличию в структуре молекулы двух фенольных групп. Следует отметить очень важную способность аскорбиновой кислоты ингибировать ПОЛ в водной фазе. Она обладает чрезвычайно широким спектром антиоксидантного действия: обезвреживает радикалы хлора, $\text{HO}_2\cdot$, $\text{RO}_2\cdot$, $\text{O}_2\cdot$ и $\text{OH}\cdot$, восстанавливает α -токоферольный радикал, тем самым возвращая α -токоферолу антиоксидантные свойства. В присутствии ионов железа или меди аскорбиновая кислота становится прооксидантом, что указывает на необходимость секвестрации свободных ионов металлов переменной валентности. В качестве стабилизатора аскорбиновой кислоты выступает мочева кислота, которая ингибирует радикалы аскорбиновой кислоты и предотвращает их окисление железом [6, 12].

Витамин С включает две фракции: собственно аскорбиновая кислота (C1) и пентаоксифлавин (C2). Для ликвидации дефицита витамина С необходимо наличие двух данных фракций [1]. У больных ХДЗП выявляется повышение потребности в витамине С в связи с его использованием в реакциях, направленных на устранение избытка СР, что сопровождается снижением его уровня в плазме крови. Недостаточность глутатиона снижает содержание аскорбиновой кислоты в тканях и одновременно повышает концентрацию дегидроаскорбиновой кислоты [13]. Однако при избыточной концентрации аскорбиновой кислоты (особенно ее окисляющихся метаболитов, таких как дегидроаскорбат и монодегидроаскорбат) могут превалировать прооксидантные эффекты. Недостаток α -токоферола и глутатиона может усиливать прооксидантное действие аскорбата и его метаболитов [26]. Поэтому прооксидантный эффект витамина С может наблюдаться не толь-

ко при недостатке α -токоферола и глутатиона, но и при применении высоких доз аскорбиновой кислоты. С учетом этого высокие дозы витамина С для парентерального введения могут быть рекомендованы только при выраженном оксидативном стрессе и в сочетании с другими витаминами [36].

Важное значение в лечении алкогольной интоксикации, ее острой и хронической форм, принадлежит аскорбиновой кислоте. Витамин С участвует в окислительно-восстановительных процессах в печени и клетках других органов, в окислении аминокислот тирозина и фенилаланина, в образовании стероидных гормонов, повышает тканевое дыхание и усиливает окислительное фосфорилирование в печени, тормозит окисление адреналина, повышает свертываемость крови (уменьшение кровоточивости), повышает регенерацию (печень), снижает гиперхолестеринемию, повышает устойчивость к инфекции, способствует усвоению других витаминов [8, 13].

У больных алкоголизмом обнаруживается недостаточность большинства витаминов группы В (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолаты, ниацин, пантотеновая кислота, биотин) [32]. Появление клинических признаков недостаточности тиамина у людей, страдающих заболеваниями печени и не употребляющих алкоголь, отмечается очень редко. Витамин В₁ принимает активное участие в углеводном обмене (простое и окислительное декарбоксилирование кетокислот, фосфорокластическое расщепление кетосахаров), в синтезе белков и аминокислот. Недостаточность тиамина может выявляться у алкоголиков даже без признаков недостаточности питания и служить причиной развития синдромов Вернике–Корсакова, бери-бери и полинейропатии. Дефицит витамина В₂ (рибофлавина) характерен для алкоголиков [47]. Экспериментальные данные показывают, что недостаточность этого витамина может приводить к снижению продукции протеинов, амилазы, химотрипсина и трипсина и играть большую роль в развитии панкреатической недостаточности. Рибофлавин является предшественником двух ферментов, участвующих в большом количестве реакций, включая промежуточный метаболизм пиридоксина, никотиновой и фолиевой кислот [22]. Поэтому недостаточность рибофлавина может служить причиной вторичного дефицита последних. Витамин В₂ входит в состав ферментов, участвующих в углеводном, белковом и жировом обмене, окислительном фосфорилировании в печени, обеспечивает световое и цветовое зрение [1, 12].

Низкое содержание витамина В₆ (пиридоксина) отмечается более чем у 50% алкоголиков, даже при отсутствии нарушений функции печени и гематологических расстройств [21]. Важное значение здесь имеет как недостаточное поступ-

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристики обследованных больных хроническим алкогольным гепатитом на фоне ЦП ($n = 57$), $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Демографические и клинические показатели	Величина
Пол:	
мужской	40/70,2
женский	17/29,8
Возраст, годы	44,63±11,45
Длительность употребления алкоголя, лет:	
более 5	8/14,0
5–10	40/70,2
более 10	9/15,8
Манифестация цирроза печени	34/59,6
Желтуха	33/57,9
Геморрагический синдром	15/26,3
Гиперспленизм	8/14,0
Отечно-асцитический синдром	17/29,8
Портальная гипертензия*	24/42,1
Индекс массы тела по Adolphe Quetelet**, кг/м ² :	
менее 19	22/38,6
25–24	30/52,6
более 24	5/8,8
Энцефалопатия, стадии:	50/87,7
латентная	11/19,3
I	26/45,6
II	13/22,8
III–IV	0
Средний балл по шкале Child–Pugh	8,1±1,40
Средний балл по МИШОП***	11,46±1,21
Лабораторный индекс****	252,32±28,71

Примечание. В числителе указано абсолютное число пациентов, в знаменателе — процент.

*Портальная гипертензия диагностирована на основании данных ЭГДС о варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка, а также доплеровской ультрасонофлебографии портальной и селезеночной вен.

**Индекс массы тела рассчитывается по формуле: $I = m/h^2$ (обозначается в кг/м²), где: m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах. Значению нормы соответствует 20–24 кг/м².

***Использована минимальная индексная шкала оценки функционального состояния печени [31].

****Использован лабораторный индекс оценки степени тяжести поражения печени [17]. Значению нормы (отсутствие поражения печени у здоровых людей) соответствует 119,3±3,8 балла.

ление его с пищей, так и повышенная деструкция и снижение синтеза данного витамина.

При ЦП активность трансаминаз может быть различной. Высокая активность выявляется при *хроническом гепатите* (ХГ) с активным воспалительным процессом [32]. Для алкогольного поражения печени значительное повышение активности трансаминаз нехарактерно. Высокое соотношение АсАТ/АлАТ (более 2) свидетельствует в пользу алкогольного гепатита и цирроза [47]. Это обусловлено повреждением гепатоцитов и дефицитом пиридоксаль-5-фосфата — биологически активной формы витамина В₆, которая необходима для функционирования обоих фер-

ментов [32]. Причиной наблюдающегося при ЦП снижения уровня пиридоксальфосфата может быть его усиленное разрушение [38]. В качестве кофермента пиридоксин участвует в декарбоксилировании и переаминировании аминокислот, обмене фолиевой кислоты и фосфорилировании гликогена, в синтезе γ -аминомасляной кислоты, катехоламинов, гистамина, увеличивает внутриклеточные запасы магния и модифицирует действие стероидных гормонов [6, 13]. Стерилизация кишечника антибиотиками как мера лечения прогрессирования печеночно-клеточной энцефалопатии снижает долю участия энтерогенного синтеза витаминов, являясь причиной гиповитаминозных

состояний [32, 47]. Поэтому назначение витаминов обязательно при тяжелых поражениях печени с развитием печеночной энцефалопатии [2].

Учитывая полиорганные поражения вследствие алкогольной интоксикации, проводят лечение алкогольной кардиомиопатии, невритов и других проявлений витаминами В₁, В₂, В₆, В₁₂ и др. На ранних стадиях заболевания (жировая дистрофия печени) эффект от проводимой терапии достигается более чем в 90% случаев [2, 37].

Нами проведено обследование 57 больных, поступивших на стационарное лечение по поводу хронического алкогольного гепатита на фоне алкогольного ЦП. Демографическая и клиническая характеристики пациентов представлены в табл. 1. Уровень ежедневного потребления алкоголя (этанола) на протяжении последних лет и 7–12 дней до поступления в стационар соответствовал циррогенному Пенквину I (80–160 мл для мужчин, 60–110 мл для женщин) и Пенквину II (более 160 мл для мужчин и более 110 мл для женщин) [29].

При исследовании методом высокоэффективной жидкостной хроматографии выявлено, что у больных ХГ на фоне ЦП алкогольной этиологии плазменные уровни витаминов В₂, В₆ и С снижены по сравнению со здоровыми людьми среднего возраста на 40–90%, витаминов Е и В₁ – на 30–70%, МДА повышен на 50–180%. Результаты обследования представлены в табл. 2.

Использование традиционной дезинтоксикационной, метаболической и заместительной терапии, в том числе введение витаминов С, В₁ и В₆ парен-

терально, выявило повышение уровней витаминов В₁ (на 10,27%; $p=0,033$) и В₆ (на 15,05%; $p=0,03$) на 25-е сутки стационарного лечения. Содержание витамина С в плазме достоверно снизилось на 6,82%. Также имелась тенденция к незначительному повышению плазменных уровней витаминов В₂ (на 5,11%) и Е (на 9,09%).

Печень накапливает фолаты и переводит их в активную депонирующую форму – тетрагидрофолат [22]. Хронические заболевания печени могут сопровождаться дефицитом фолатов, что часто встречается у больных алкоголизмом [43, 47]. Это в основном обусловлено алиментарным дефицитом. Целесообразна терапия препаратами фолиевой кислоты. Недостаточность фолатов может приводить к развитию гипоплазии слизистой оболочки тонкой кишки и снижению интестинальной абсорбции питательных веществ и витаминов [48].

Недостаточность витамина В₁₂ примерно у 40% пациентов вызвана расстройством его всасывания [12, 13]. Причем нарушение этого процесса может наблюдаться даже при отсутствии факторов, обуславливающих мальабсорбцию витамина (синдром избыточного роста микроорганизмов и илеальная дисфункция). Печень накапливает витамин В₁₂, запасы которого в печеночной ткани снижаются при ее повреждении. Некроз гепатоцитов приводит к высвобождению витамина В₁₂ в кровь и повышению его концентрации в сыворотке [32]. Это наблюдается при гепатите, активном циррозе и первичном раке печени. При холестатической желтухе выявляются нормаль-

Таблица 2

Вариабельность исходного содержания витаминов в плазме крови у здоровых ($n=16$) и больных хронической АБП ($n=57$)

Витамин	Медиана [25-й; 75-й перцентиль]	Минимум	Максимум	Кратность между крайними значениями (разы)
Е, мкг/мл:				
здоровые	8,6 [7,4; 9,0]	5,9	10,1	1,71
АБП	6,0 [4,8; 6,9]	2,4	7,9	3,29
В ₁ , нг/мл:				
здоровые	28,4 [22,7; 31,7]	21,5	44,0	2,05
АБП	18,0 [15,8; 20,8]	11,3	34,5	3,05
В ₂ , нг/мл:				
здоровые	121,4 [85,7; 153,1]	40,4	239,7	5,93
АБП	68,2 [48,8; 84,1]	32,7	126,8	3,88
В ₆ , нг/мл:				
здоровые	13,5 [9,3; 22,8]	5,2	29,6	5,69
АБП	8,2 [5,1; 10,7]	3,4	21,4	6,29
С, мкг/мл:				
здоровые	7,6 [6,0; 10,1]	4,2	14,8	3,52
АБП	3,7 [2,7; 5,7]	2,2	9,8	4,45

ные показатели обмена фолатов и витамина В₁₂. Их дефицит способствует макроцитозу, который усугубляется токсическим влиянием алкоголя на костный мозг [47].

Комплекс витаминов А, D, Е используется для лечения больных ПБЦ [42]. Аевит, комплекс ретинола и токоферола оказывает благоприятное клиническое и биохимическое действие у больных вирусными гепатитами [37, 41]. Применение комплекса витаминов С, К, Е у больных механической желтухой приводит к более благоприятному течению послеоперационного периода, быстрому уменьшению гиперферментемии, предупреждению развития печеночной комы [36, 45].

Защита внутриклеточных структур должна осуществляться соединениями, которые могут растворяться как в воде, так и в жирах, поскольку сначала они должны проникнуть через клеточную мембрану и лишь затем растворяться в цитозоле. К таким веществам относят α -липовую кислоту, считая, что она представляет собой третью линию антиоксидантной защиты. Тиоктовая (или α -липовая кислота) представлена в качестве кофактора в многоферментных комплексах, катализирующих окислительное декарбоксилирование пирувата, α -кетоглутарата и других разветвленных α -кетокислот [1]. Имеются достаточные доказательства возможности синтеза α -липовой кислоты в митохондриях из октановой кислоты и соединений, содержащих серу. Молекула тиоктовой кислоты содержит дитиолоановое кольцо в окисленной форме, которое обеспечивает образование дигидролиповой кислоты, способствующей трансформации витамина Е в восстановленную форму. Этим объясняется свойство липовой кислоты предупреждать развитие симптомов недостаточности витаминов С и Е [22]. Липовая кислота и ее лекарственная форма тиоктацид — тиоктацид быстрого высвобождения — являются мощными антиоксидантами, причем восстановленная форма липоата обладает более выраженным антиоксидантным действием по сравнению с ее окисленной формой. Основной формой липовой кислоты, которая взаимодействует со СР, является дигидролиповая кислота. Тиоктовая кислота абсолютно необходима для нормального функционирования цикла аскорбата и витамина Е в организме [12].

Конечным результатом нарушений гемостаза при прогрессировании патологии печени становится гипокоагуляция, что требует терапевтического вмешательства в случае кровотечения или при планировании проведения какой-либо процедуры, чреватой кровотечением. Гепатоцит является основным местом синтеза белков свертывающей системы, за исключением фактора Виллебранда и фактора VIIIС. К этим белкам относятся витамин-К-зависимые факторы II, VII, IX и X, а также лабильный фактор V, фактор

VIII, контактные факторы XI и XII, фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII [32]. Острый некроз печеночных клеток может быстро привести к снижению уровня этих белков, поскольку $T_{1/2}$ их очень короткий. Наиболее заметно падает концентрация фактора VII, $T_{1/2}$ которого составляет 100–300 мин [16, 32].

Наиболее частой причиной недостаточности жирорастворимого витамина К, вырабатываемого кишечными бактериями, является внутри- и внепеченочный холестаз, однако снижение его концентрации может быть также обусловлено лечением хелаторами желчных кислот (холестирамин) или перорально применяемыми антибиотиками [22]. Витамин-К-зависимые белки синтезируются в зернистой эндоплазматической сети. На своем азотистом конце они содержат несколько остатков глутаминовой кислоты, которые должны после этапа синтеза на рибосомах с участием фермента кокарбоксилазы трансформироваться в γ -карбоксиглутаминовую кислоту. Для функционирования карбоксилазы необходим витамин К. Функция белков свертывания зависит от этой конверсии.

При холестазе заместительная терапия витамином К быстро (в течении 24–48 ч) восстанавливает до нормы *протромбиновое время* (ПВ) и используется в диагностических целях. Если коагулопатия является следствием болезни печени, показатель ПВ может улучшиться, но не нормализуется. Наиболее адекватный тест, выявляющий нарушение свертывания крови у больных с поражением печени и желчных путей, — исследование ПВ до и после внутримышечного введения 10 мг витамина К. Этот тест является также особенно достоверным: он имеет прогностическое значение и позволяет судить о наличии печеночно-клеточного некроза. Удлинение ПВ и *активированного частичного тромбoplastинового времени* (АЧТВ) указывает на дефицит протромбинового комплекса, факторов XI и XII. Всем больным с увеличенным ПВ и АЧТВ необходимо назначать витамин К [16]. Эффект наступает примерно через 3 ч: происходит устранение гипопротромбинемии, связанной с нарушением всасывания витамина К вследствие дефицита желчных кислот. Расстройства, обусловленные преимущественно поражением гепатоцитов, не устраняются назначением витамина К. Тем не менее, даже у больных с преимущественно печеночно-клеточной желтухой возможна недостаточная секреция желчных кислот, и введение витамина К часто уменьшает ПВ на несколько секунд. Увеличение ПВ более чем на 3 с после внутримышечного введения витамина К является противопоказанием к проведению таких вмешательств, как биопсия печени, спленопортография, чрескожная холангиография или лапаротомия. В целом если у больных с заболеваниями печени нет кровотечения, то за исключением терапии витамином К

необходимость в других мероприятиях по восстановлению нормальной функции свертывающей системы крови отсутствует.

Здоровое питание плюс витамины, минералы, микроэлементы, аминокислоты, антиоксиданты, незаменимые жирные кислоты и некоторые другие «ортомолекулярные вещества» (*ortho* в переводе с греческого «норма», «правильный») являются основными средствами ортомолекулярной медицины (1968 г.), основоположником которой является Лайнус Полинг, дважды лауреат Нобелевской премии — по химии (1954 г.) и мира (1962 г.). Здоровое питание по Полингу в сочетании с приемом эссенциальных, не синтезируемых в организме веществ (к большинству их относятся витамины) способствует правильному химизму биологических процессов в организме, профилактике заболеваний, предупреждению раннего старения. Печень является центральным органом гомеостаза. При патологии этот орган, призванный осуществлять биотрансформацию и элиминацию ксенобиотиков и эндогенно образующихся веществ, сам становится источником интоксикации организма. Поэтому крайне важен поиск лекарственных веществ эффективно, но деликатно влияющих на печень.

Работа всех звеньев ФАОС носит согласованный и взаимозависимый характер [26]. Эти взаимоотношения строятся на основе донорно-акцепторных взаимодействий в цепях сопряженно работающих БАО и ферментных ансамблей. Так, эффективность антирадикального действия фенольных антиоксидантов обеспечивается за

счет их последовательного восстановления в цепи переноса электронов НАДН — глутатион (эрготионеин) — аскорбат — токоферол (полифенолы) [8]. С другой стороны, активность аскорбата и флавоноидов проявляется только в условиях достаточной концентрации токоферола [6, 7]. Глутатион является восстанавливающим агентом многих антиоксидантных цепей, например аскорбиновой — дегидроаскорбиновой кислоты, цистеина — цистина, а также нитратных эфиров, дисульфидных соединений [36]. Восстановление глутатиона происходит в глутатионовом цикле в ходе ферментативной реакции, сопряженной с окислением НАДФН. Соединения, выступающие восстановителями по отношению к окисленным формам антиоксидантов, резко усиливают антиокислительное действие последних и тем самым проявляют синергический эффект [23]. Синергистами часто выступают более слабые антиоксиданты по отношению к более сильным (например, мочевиная кислота — к аскорбиновой, витамин В₁₂ — к фолиевой кислоте и т. д.) [26]. В рамках ФАОС за счет синергизма достигается максимальная эффективность действия природных антиоксидантов, которая, по некоторым оценкам, в 2–3 раза выше, чем при независимом действии тех же веществ в модельной системе [3]. Поддержание в организме высокой активности БАО возможно только при условии достаточной концентрации более слабых антиоксидантов-синергистов, которые обеспечивают непрерывную регенерацию более сильных путем их восстановления.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Применение витаминов с антиоксидантным действием в комплексной терапии сахарного диабета // Лечащий врач. — 2007. — № 10. — С. 52–55.
2. Буклис Э.Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 5. — С. 53–57.
3. Бурлакова Е.Б., Сторожок Н.М., Храпова Н.Г. и др. Изучение аддитивного антиокислительного действия суммы природных антиоксидантов липидов // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 4. — С. 72–74.
4. Бушма М.И., Легонькова Л.Ф., Зверинский И.В. и др. Ингибирование систем антиоксидантной защиты, микросомального окисления и глюкуронизации ксенобиотиков у крыс с холестазом и их регуляция // Бюлл. эксп. биол. мед. — 1999. — Т. 127, № 2. — С. 194–197.
5. Виноградова Л.Ф., Мирзоян Ж.А. Регуляция антиоксидантами измененной экскреторной функции печени при токсическом гепатите // Эксп. клин. фармакол. — 1993. — Т. 56, № 5. — С. 50–52.
6. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / Под ред. В.А. Тутельяна. — М.: Палей-М, 2001.
7. Воскресенский О.Н. Влияние природных антиоксидантов на патологические процессы, связанные со старением // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. — М., 1986. — Т. 5. — С. 163–201.
8. Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н. Биоантиоксиданты-облигатные факторы питания // Вопр. мед. химии. — 1992. — № 4. — С. 21–26.
9. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. и др. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 4. — С. 22–28.
10. Гейвандова Н.И., Касторная И.В., Ягода А.В. и др. Случай пелиоза печени в результате длительного приема препарата «Аевит» // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 3. — С. 89–92.
11. Гонский Я.И., Корда М.М., Клищ И.Н. и др. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита // Патол. физиол. эксп. тер. — 1996. — № 2. — С. 43–45.
12. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины. Микро- и макроэлементы: Справочник. — Минск: Книжный Дом, 2002.
13. Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р. и др. Особенности коррекции витаминного и минерального статуса у больных сахарным диабетом // Журн. «Поликлиника № 2». — 2007. — С. 40–46.
14. Иванов В.В., Клемацкая Л.Г. Использование антиоксидантов для предупреждения гепатотоксического эффекта акрилонитрила // Фармакол. токсикол. — 1989. — Т. 52, № 5. — С. 96–100.
15. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 1. — С. 4–9.

16. Жданов К.В., Гусев Д.А., Лобзин Ю.В. и др. Коагулопатия дефицита, обусловленная нарушением синтеза К-витаминзависимых факторов свертывания крови, у больного хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 61–63.
17. Калачнюк Т.Н. Оценка тяжести и эффективности терапии острых лекарственных гепатитов с помощью лабораторного индекса // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 88.
18. Коренева Р.В., Пальмина Н.П. Использование антиоксидантов для профилактики интоксикаций производными фенолами // «Биоантиоксидант», 27–29 июня 1989. — М., 1989. — Т. 2. — С. 53–54.
19. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 6. — С. 65–68.
20. Олейник А.В., Олейник А.Н. Функциональное состояние печени при синдроме перекисидации и коррекция его антиоксидантами // «Биоантиоксидант», 27–29 июня 1989. — М., 1989. — Т. 2. — С. 82–83.
21. Преображенский В.Н., Василенко В.В., Матвеев А.А. Бета-каротиноиды и возможность их использования в лечении заболеваний органов пищеварения // Клини. мед. — 1997. — Т. 75, № 7. — С. 43–45.
22. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М.: Изд-во «Алев-В», 2003.
23. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакол. токсикол. — 1990. — Т. 53, № 6. — С. 3–10.
24. Скакун Н.П. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе заболеваний печени // Врач. дело. — 1987. — № 10. — С. 86–91.
25. Скакун Н.П., Сливка Ю.И. Коррекция гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов токоферола ацетатом и рибоксином // Эксп. клин. фармакол. — 1992. — Т. 55, № 3. — С. 52–54.
26. Сорокина И.В., Крысин А.П., Хлебникова Т.Б. и др. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению. — Новосибирск: Изд-во РАН. — 1997.
27. Студеникин В.М., Балканская С.В., Щелковский В.И. и др. Витаминно-минеральная недостаточность у детей: соматические и психоневрологические аспекты проблемы // Лечащий врач. — 2008. — № 1. — С. 19–22.
28. Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. β -Каротин-содержащие препараты увеличивают антиоксидантный потенциал печени и миокарда // Бюлл. эксп. биол. мед. — 1999. — Т. 128, № 9. — С. 324–326.
29. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 19–27.
30. Ходосовский М.Н., Зинчук В.В. Участие L-аргинин-NO системы в развитии реперфузионных повреждений печени // Эксп. клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, № 3. — С. 39–43.
31. Шапошников А.В. Интегральный подход к оценке функций печени при циррозах и опухолях печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 4. — С. 88–92.
32. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. руководство: пер. с англ. / Под ред. З.Д. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. — 864 с.
33. Шух Е.В. Особенности витаминного статуса и пути его коррекции // Consilium medicum. — 2007. — Т. 5, № 4. — С. 12–18.
34. Allen L.H., Haskell M. Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132. — P. 2907–2919.
35. Berry E.M. The effects of nutrients on lipoprotein susceptibility to oxidation // Curr. Opin. Lipidol. — 1992. — Vol. 3, N 1. — P. 5–11.
36. Carg G., Wilmott J., Znaiden A. Protective role of natural antioxidant // Cosmetics Toiletries. — 1997. — Vol. 102. — P. 37–46.
37. Ersoz G., Gunsar F., Karasu Z. et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment // J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 116, N 3. — P. 124–128.
38. Floreani A., Baragiotta A., Martinez D. et al. Plasma antioxidant levels in chronic cholestatic liver diseases // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N 3. — P. 353–358.
39. Hallfrisch J., Muller D., Singh V. Vitamin A and E intakes and plasma concentrations of retinol, beta-carotene, and alpha-tocopherol in men and women of the Baltimore Longitudinal Study of Aging // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — Vol. 60. — P. 176–182.
40. Herlong H.E., Becker R.R., Maddrey W.C. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxy-vitamin D // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 83. — P. 103.
41. Houghlum K., Vencataramani A., Lyche K. et al. A pilot study of the effects of alfa-tocopherol on hepatic stellate cells activation in chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113, N 4. — P. 1069–1073.
42. Jeffrey G.P., Muller D.P.R., Burroughs A.K. et al. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease // J. Hepatol. — 1987. — Vol. 4. — P. 307.
43. Khokha A., Voronov P., Buko V. Effect of retinal acetate on testosterone concentration in health volunteers and chronic alcoholics // 6th Congr. Eur. Soc. Biomed. Res. Alcohol., Stockholm, 28 June–1 July, 1997: Abstracts. — Stockholm, 1997. — P. 374.
44. Levy C., Lindor K.D. Treatment options for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2003. — Vol. 6, N 2. — P. 93–103.
45. Ong D.E., Amedee-Manesme O. Liver levels of vitamin A and cellular retinol-binding protein for patients with biliary atresia // J. Hepatol. — 1987. — Vol. 7. — P. 253.
46. Sokol R.J., Heubi J.E., Iannaccone S. et al. Mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 83. — P. 1172.
47. Tabassum F., Khurshid R., Karim S. et al. Metabolic effects of alcoholism and its relationship with alcoholic liver disease // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. — 2001. — Vol. 13, N 3. — P. 19–21.
48. Zviarynski I.U., Zavodnic L.B. The effects of folic acid on the drug metabolizing liver function in man with viral hepatitis // Exp. Toxicol. Pathol. — 1999. — Vol. 55, N 4–5. — P. 455–457.