

На правах рукописи

ЛИВШИЦ ИННА КЛИМЕНТЬЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ЛИПРОКСОЛА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ**

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2006

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет
Росздрава

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Белобородова Эльвира Ивановна
Венгеровский Александр Исаакович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Волков Вениамин Тимофеевич
Удут Владимир Васильевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится « » _____ 2006 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета
Д 208.096.02 в Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск,
Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского государственного
медицинского университета (г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан « » _____ 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Заболевания гепатобилиарной системы являются одной из наиболее распространенных патологий органов пищеварения, имеющих тенденцию к росту. Ежегодно число больных, страдающих этими заболеваниями, увеличивается на 15–30%. Основными причинами роста заболеваемости являются высокая инфицированность вирусами гепатита, злоупотребление алкоголем, применение потенциально гепатотоксических лекарственных средств, распространение токсикомании и наркомании [Ушкалова Е.А., 2003]. Все это определяет настоятельную необходимость всестороннего изучения проблемы хронических заболеваний печени и внедрения в практику здравоохранения новых методов их лечения, в том числе сочетаний этиотропной и патогенетической терапии [Ивашкин В.Т., 2002; Queneau P.E. et al., 2001].

Для лечения хронических гепатитов применяют гепатопротективные средства, хотя известные гепатопротекторы имеют невысокую терапевтическую активность, не лишены побочных эффектов, являются импортными, что ограничивает их назначение. При вирусных гепатитах в качестве противовирусных средств назначают препараты интерферона- α . Однако их эффективность составляет лишь 15–25%. Препараты интерферона вызывают тяжелые побочные эффекты: гриппоподобный синдром, депрессию, угнетают кроветворение [Блохина Н.П., 2000; Васенко В.И. и др., 2003]. Перспективно создание современных гепатопротекторов, способных улучшать течение хронических гепатитов, в том числе усиливать терапевтическое и уменьшать побочное действие препаратов интерферона.

На кафедре фармакологии Сибирского государственного медицинского университета создано комплексное средство липроксол, состоящее из оригинальных гепатопротекторов – препарата фосфолипидной природы эплира и лохеина, содержащего полифенолы. Эплир эффективнее других гепатопротекторов устраняет нарушения антиоксидантной функции печени, что обусловлено репарирующим влиянием на мембраны гепатоцитов за счет входящих в состав эплира фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина [Саратиков А.С. и др., 2004]. Лохеин превосходит эплир и силимарин (карсил) по антиоксидантной активности [Саратиков А.С. и др., 2000]. В эксперименте доказано, что эплир и лохеин взаимно потенцируют гепатопротективный эффект друг друга. Липроксол в большей степени, чем его ингредиенты, сдерживает при моделях токсического гепатита образование продуктов липопероксидации, инактивацию цитохрома P-450, улучшает экскреторную функцию печени [Литвиненко Ю.А., 2003].

Представляет интерес изучить влияние липроксола на течение хронического гепатита в клинике, а также оценить характер его взаимодействия с препаратами интерферона- α .

Цель исследования: Изучить терапевтическое влияние нового отечественного гепатопротектора липроксола при хроническом гепатите вирусной и алкогольной этиологии в сравнении с действием эталонного препарата карсила (силимарин), а также оценить эффективность сочетанной терапии интерфероном- α и липроксолом хронического вирусного гепатита.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние липроксола в сравнении с действием карсила на клиническое течение хронического гепатита различной этиологии (вирусной, алкогольной) и степени активности.
2. Оценить влияние липроксола и карсила на основные функции печени (белковосинтетическую, поглотительно-выделительную), активность ферментов печеночного происхождения в крови и перекисное окисление липидов у больных хроническим гепатитом.
3. Исследовать влияние липроксола на морфологическую картину печени у больных хроническим гепатитом.
4. Изучить влияние комбинации препарата интерферона- α – реаферона и липроксола на морфо-функциональное состояние печени у больных хроническим вирусным гепатитом.
5. Сравнить эффективность комбинации реаферон+липроксол с эффективностью монотерапии реафероном.

Научная новизна работы. Впервые изучена терапевтическая эффективность при хроническом гепатите нового отечественного фитогепатопротектора липроксола в сравнении с действием эталонного препарата карсила (силимарин), комбинации липроксола и препарата интерферона- α – реаферона. Липроксол эффективнее карсила уменьшает проявления астенического, диспепсического синдромов, гепатомегалию, активность печеночных ферментов в крови, гепатопривный синдром у пациентов с хроническим гепатитом вирусной и алкогольной этиологии и различной степени активности. Липроксол и карсил равноэффективно снижают выраженность болевого синдрома. Липроксол в большей степени, чем карсил, препятствует росту уровня малонового диальдегида в крови. Установлен преимущественный терапевтический эффект липроксола у больных с алкогольным поражением печени по сравнению с его действием при хроническом вирусном гепатите. Липроксол снижает степень активности

хронического гепатита, что подтверждено морфологическим исследованием биоптатов печени.

Комбинация липроксола и реаферона эффективнее монотерапии реафероном при хроническом вирусном гепатите ослабляет проявления астенического, болевого, диспепсического, цитолитического, гепатопривного и мезенхимально-воспалительного синдромов, тормозит перекисное окисление липидов и уменьшает степень активности патологического процесса в печени. Добавление липроксола к интерферонотерапии снижает выраженность побочного действия реаферона: гриппоподобного синдрома, депрессии, аллергических реакций, алопеции, тромбоцито- и нейтропении.

Практическая значимость работы. Результаты проведенной работы позволили дополнить современный арсенал гепатопротективных средств новым комбинированным препаратом природного происхождения – липроксомом. Липроксол рекомендуется как эффективный и безопасный гепатопротектор для лечения хронического гепатита, прежде всего алкогольной этиологии. Для применения в клинике при хроническом вирусном гепатите предложено комбинированное назначение липроксола и реаферона (препарата интерферона- α). Сочетание этих средств позволяет увеличить эффективность терапии и уменьшить побочные эффекты противовирусного препарата.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Препарат природного происхождения липроксол при курсовом применении (28–30 дней) обладает более выраженной, чем карсил, гепатопротективной активностью у больных хроническим гепатитом различной этиологии (вирусной, алкогольной) и степени активности.
2. Липроксол улучшает морфо-функциональное состояние паренхимы печени, уменьшает проявления астенического, диспепсического, болевого синдромов, гепатомегалию, холестаза, оказывает антицитолитическое и антиоксидантное действие.
3. Наибольшей терапевтической эффективностью липроксол обладает у пациентов с алкогольной болезнью печени по сравнению с действием при хроническом гепатите вирусной этиологии.
4. Добавление липроксола к интерферонотерапии хронического вирусного гепатита повышает ее лечебный эффект и снижает выраженность побочного действия.

Апробация работы. Основные положения работы докладывались на 9-й, 11-й Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2003, 2005); 4-м, 7-м конгрессах молодых ученых «Науки о человеке» (Томск, 2003, 2006); 9-й, 10-й Российских конференциях «Гепатология сегодня» (Москва, 2004, 2005); 6-м Международном

Славяно-Балтийском форуме (Санкт-Петербург, 2004); 4-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Абакан, 2004); 12-й, 13-й Российских научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2004, 2005); 2-й, 4-й областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (Томск, 2004, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и библиографического указателя литературы, который включает 188 отечественных и 35 иностранных источников. Диссертация изложена на 128 страницах формата А4, содержит 23 таблицы и 4 иллюстрации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета (заведующий – заслуженный врач РФ, доктор медицинский наук, профессор Белобородова Э.И.) и в отделении гастроэнтерологии Томской областной клинической больницы (главный врач – заслуженный врач РФ Серых Б.Т.). В исследование включены 88 больных хроническим гепатитом (ХГ), которые были разделены на четыре группы. I группа (35 пациентов) получала монотерапию гепатопротектором липроксом в дозе 2 г 3 раза в день за 30 мин до еды. Пациенты II группы (34) получали монотерапию известным фитогепатопротектором карсилом (силимарин) в дозе 0,35 г 3 раза в день после еды. Курс лечения в I и II группах составлял 28–30 дней. III группа (10 больных хроническим вирусным гепатитом) получала монотерапию противовирусным препаратом группы интерферона-α – реафероном в течение 6–12 мес. Пациентам IV группы (9) проводили противовирусную интерферонотерапию (реаферон) на протяжении 6–12 мес. в сочетании с приемом гепатопротектора липроксола в течение 1 мес.

Липроксол представляет собой гранулы от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с приятным запахом и вкусом, легко растворимые в воде. В состав липроксола входят два гепатопротективных средства – эплир (экстракт полярных липидов илово-сульфидных озерных отложений) и лохеин (экстракт солянки холмовой). Эти гепатопротекторы являются антиоксидантами, восстанавливают нормальный спектр мембранных фосфолипидов, улучшают антитоксическую и экскреторную функции печени. Оба препарата по многим параметрам лечебного действия превосходят эталонные гепатопротекторы (эссенциале, силимарин).

Липроксол по благоприятному влиянию на гистологическое строение, нарушенные белковый, углеводный, липидный обмены, спектр мембранных фосфолипидов, антиоксидационную и экскреторную функции печени, а также по способности подавлять перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивается как перспективный гепатопротектор. Лечебное действие липроксола превосходит эффекты составляющих его компонентов – эплира и лохеина.

Липроксол защищен патентом Российской Федерации №2166951 и зарегистрирован Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации в качестве биологически активной добавки к пище (регистрационное удостоверение № 003939.P.643.03.2002). Липроксол выпускается в форме гранул, содержащих эплир, лохеин и глюкозу (либо сорбит) в соотношении 1: 4: 95.

Пациенты I и II групп были разделены на две подгруппы согласно степени активности заболевания. Подгруппы Ia (13 больных) и IIa (16 больных) включали пациентов с диагнозом ХГ умеренной и высокой степени активности алкогольной и вирусной этиологии. Подгруппы Ib (22 пациента) и IIb (18 больных) состояли из пациентов с диагнозом ХГ минимальной и слабой степени активности также алкогольного и вирусного генеза.

Большинство пациентов в I группе были мужчины (74%). Пациенты были трудоспособного возраста – от 20 до 50 лет. Средний возраст пациентов I группы составлял $42,8 \pm 2,6$ года, давность заболевания в среднем по группе была $6,9 \pm 0,6$ года.

Во II группе также преобладали мужчины (80%). Средний возраст больных составлял $41,5 \pm 2,5$ года, длительность заболевания – $5,6 \pm 0,6$ года.

Средний возраст пациентов III группы составлял $38,8 \pm 3,0$ года, IV группы – $35,3 \pm 2,8$ года. Длительность заболевания в III группе составляла $7,5 \pm 1,8$ года, в IV группе – $6,4 \pm 1,6$ года.

Пациенты с ХГ были сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания.

Из этиологических факторов в группах I и II наиболее значимым являлось вирусное поражение печени (75% пациентов). В пользу вирусной этиологии гепатита свидетельствовали анамнестические данные (перенесенный острый вирусный гепатит, донорство, гемотрансфузии и оперативные вмешательства), положительные серологические маркеры вирусного гепатита (для гепатита В – HbsAg, HbeAg, антиHbcorIgM, антиHbcorIgG, для гепатита С – антиHCV IgG и IgM, антиHCV NS3, NS4, NS5), а также морфологические признаки (гидропическая дистрофия гепатоцитов, преимущественно лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и перипортальных зон, присутствие матово-стекловидных гепатоцитов и деформация их

ядер в виде песочных часов). Подтверждением поражения печени этанолом (у 25% пациентов) служили анамнестические, клинико-лабораторные данные, морфологические признаки (наличие жировой дистрофии гепатоцитов, преобладание нейтрофильных лейкоцитов над лимфоцитами в воспалительном инфильтрате). Анамнестических указаний на употребление каких-либо медикаментов (как возможного лекарственного поражения печени) в нашем исследовании не отмечено.

Общеклинические методы исследования включали общий анализ крови: определение содержания гемоглобина колориметрическим методом, подсчет форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) в камере Горяева и относительного содержания лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, измерение СОЭ.

Функциональное состояние печени оценивали спектрофотометрически по биохимическим показателям сыворотки крови, определенным с помощью наборов реактивов фирмы «Lachema» (Чехия). Для характеристики синдрома цитолиза измеряли активность аминотрансфераз – аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) методом С. Райтмана и С. Френкеля. О синдроме холестаза судили по активности γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержанию билирубина и его фракций. Активность ЩФ в сыворотке крови измеряли ферментативным методом, уровень общего билирубина и его фракций – методом Ендрассика–Клеггорна–Грофа [Колб В.Г., Камышников В.С., 1982]. Нормативные показатели нашей лаборатории составляют: для АСТ, АЛТ, ГГТ – до 40 МЕ/л, ЩФ – до 190 МЕ/л, общего билирубина – до 20,5 мкмоль/л.

Мезенхимально-воспалительный синдром изучали на основании тимоловой пробы, свидетельствующей об уровне глобулинов по отношению к количеству альбуминов (метод Хуэрга и Поппер в модификации Гринстенда). Об интенсивности воспаления судили также по величине СОЭ и температурной реакции.

Белковосинтетическую функцию печени оценивали по содержанию в сыворотке крови общего белка (биуретовый метод) и альбуминов (унифицированный метод электрофоретического разделения белковых фракций на пленках целлюлозы с окраской бромфеноловым синим). Синтетическую функцию печени характеризовали также по величине протромбинового индекса (ПТИ) (метод Квика) и уровню общего фибриногена (метод Рутберга).

Количество конечного продукта липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) определяли с помощью теста с тиобарбитуровой кислотой [Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972].

Серологические маркеры вирусных гепатитов определяли методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем научно-производственного объединения «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород). Фазу развития вируса гепатита верифицировали с помощью полимеразной цепной реакции в лаборатории «Диагностика XXI век» (г. Томск).

Инструментальные методы диагностики включали ультразвуковое исследование брюшной полости на аппарате фирмы «Аloka» (Япония).

Завершающим этапом в постановке диагноза являлась пункционная биопсия печени с гистологическим исследованием биоптатов печеночной ткани (окраска гематоксилином-эозином, пикрофуксином).

Математическую обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием критерия достоверности Манна-Уитни. Результаты считали достоверными, если значение абсолютного показателя точности (p) было равно или меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При опросе пациентов с ХГ были выделены ведущие синдромы: астенический, болевой, диспепсический, желтухи, холестаза и артралгии. В объективном статусе больных Ia и IIa групп наиболее значимым являлся синдром гепатомегалии (у 90% пациентов). Болезненность печени при пальпации беспокоила 69% больных. При объективном обследовании больных Ib и IIb групп гепатомегалия диагностировалась реже, чем в группе Ia (в 65% случаев). Болезненность печени при пальпации отмечалась лишь у 53% больных.

Из биохимических синдромов в первую очередь обращал на себя внимание синдром цитолиза, отражающий деструкцию гепатоцитов. В группе Ia активность АЛТ превышала норму в 2,5 раза, АСТ – в 2,3 раза; во IIa группе их активность возрастала в 2,5 и 1,6 раза соответственно. В Ib группе активность аминотрансфераз повышалась в 1,5–1,6 раза, во IIb группе – в 1,4–1,6 раза.

Гипербилирубинемия диагностировалась менее чем у половины больных ХГ умеренной и высокой степени активности (группы Ia и IIa), в основном за счет повышения содержания непрямого билирубина. В 24% случаев увеличивался уровень прямого билирубина, что отражало развитие синдрома холестаза. Активность ЩФ и ГГТ становилась выше нормы в 40% случаев. Концентрация общего билирубина повышалась у 14 (41%) больных ХГ минимальной и слабой степени активности (группы Ib и IIb), активность ЩФ оставалась у них в пределах нормальных значений.

Гепатопривный синдром у пациентов групп Ia и IIa был выражен слабо. Синтетическая функция печени значительно не нарушалась. Лишь у 7 пациентов (24%) снижался уровень альбуминов и у 5 (17%) – ПТИ. Ни у одного пациента групп Ib и IIb не нарушалась белковосинтетическая функция печени, так как содержание общего белка и сывороточных альбуминов не уменьшалось. ПТИ и содержание фибриногена были такими же, как у здоровых людей.

Тимоловая проба в Ia и IIa группах составляла $4,8 \pm 0,6$ ЕД и $5,7 \pm 0,6$ ЕД соответственно, что в сочетании с субфебрилитетом (у 24% пациентов) и повышением СОЭ отражало развитие мезенхимально-воспалительного синдрома. У пациентов групп Ib и IIb мезенхимально-воспалительный синдром был менее выражен: тимоловая проба составляла $3,5 \pm 0,4$ ЕД и $4,4 \pm 0,3$ ЕД соответственно, субфебрилитет диагностировался только у 15% пациентов.

Одним из ведущих звеньев патогенеза ХГ различной этиологии является ПОЛ, рассматриваемое многими авторами как универсальный механизм повреждения клеток. Уровень конечного продукта ПОЛ – МДА превышал норму в Ia группе в 1,7 раза, во IIa группе – в 1,9 раза, в Ib группе – в 1,3 раза, во IIb группе – в 1,4 раза.

Степень активности процесса в печени до лечения у пациентов группы Ia, подсчитанная согласно гистологическому индексу степени активности (ГИСА) в баллах, имела диапазон 9–14 баллов, что соответствует умеренной и высокой степеням активности. Гистологический индекс степени хронизации (ГИСХ) в среднем по группе был в пределах II стадии хронизации.

У всех пациентов III и IV групп диагностировали ХГ вирусной этиологии, вирус находился в фазе репликации.

В субъективном статусе ведущими являлись астенический (на его проявления указывало 80% пациентов III группы и 77% пациентов IV группы), болевой и диспепсический синдромы. Диапазон субъективных симптомов чаще был в пределах легкой и умеренной выраженности (1–2 балла), изредка симптомы были значительно выраженными (3 балла).

В объективном статусе больных групп III и IV на первое место выступал синдром гепатомегалии (90% пациентов III группы и 66% пациентов IV группы). Болезненность печени при пальпации отмечали 70% больных III группы и 77% больных IV группы. Субиктеричность склер определялась у 2 пациентов III группы и у 1 – IV группы. При осмотре кожных покровов у 60% пациентов III группы и 44% пациентов IV группы выявлялась пальмарная эритема, у 10% больных появлялись телеангиэктазии. У 3 пациентов IV группы диагностировался субфебрилитет.

По данным биохимического анализа активность аминотрансфераз была повышена у всех больных III группы и у 90% больных IV группы. Так, активность АЛТ в III группе превышала норму в 3,2 раза, АСТ – вдвое; в IV группе активность этих ферментов возрастала в 2,8 и 2,2 раза соответственно.

Уровень, как общего, так и прямого билирубина оставался в пределах нормы. В обеих группах незначительно возрастала активность ЩФ и ГГТ.

Мезенхимально-воспалительный синдром в виде усиления тимоловой пробы выявлялся у 30% пациентов III группы и у 44% IV группы.

Синтетическая функция печени значительно не нарушалась. У 2 пациентов III группы и 1 пациента IV группы уровень общего белка, альбуминов и ПТИ находились на нижней границе нормы.

Содержание МДА превышало показатели, определенные у здоровых добровольцев, в III группе в 1,3 раза, в IV группе – в 1,1 раза.

Морфологический анализ биоптатов печени был проведен всем пациентам III и IV групп. Степень активности процесса в печени согласно ГИСА имела диапазон 7–12 баллов в III группе и 6–13 баллов в IV группе. С учетом критериев ГИСХ стадия хронизации в III группе в 40% случаев оценивалась как легкая (I), в 50% – как умеренная (II), у 10% больных развивался переход в тяжелую степень (III). В IV группе выраженность фиброза распределялась следующим образом: по 22% больных – легкая и тяжелая степень, 56% – средняя степень.

Оценка гепатопротективного действия липроксола начинали с анализа субъективного статуса пациентов. С первых дней терапии липроксол эффективнее карсила снижал количество субъективных симптомов и степень их выраженности. Особенно заметно уменьшались проявления астенического и болевого синдромов. Липроксол оказывал лечебное влияние на диспепсический симптомокомплекс, что проявлялось уменьшением выраженности или полным отсутствием жалоб на непереносимость острой и жирной пищи, тошноту, горечь во рту, изжогу. У больных улучшался аппетит, в результате этого стабилизировалась масса тела. Карсил в меньшей степени ослаблял субъективные проявления ХГ.

В процессе лечения отмечалась положительная динамика объективного статуса пациентов с ХГ. В первую очередь становились меньше размеры, плотность печени и болезненность ее при пальпации. Липроксол эффективнее карсила уменьшал размеры печени. Так, в группе Ia размеры печени нормализовались у 46% больных, в группе IIa – у 38%, в группе Ib – у 36% пациентов, в группе IIb – у 33%. У остальных больных они уменьшались. Пальпаторная болезненность печени исчезала у 36% пациентов Ib группы и

у 22% пациентов группы сравнения. Терапия липроксолом полностью нормализовала температуру тела, устраняла желтуху и лимфаденопатию, тогда как терапия карсилом не оказывала влияния на эти симптомы.

В нашем исследовании установлена способность липроксола вызывать лабораторную ремиссию. Положительная динамика основных лабораторных синдромов развивалась у всех пациентов. После курсового лечения липроксолом у пациентов группы Ia активность АСТ снижалась в 1,9 раза, АЛТ – в 1,8 раза, ГГТ – в 2,4 раза. После окончания курсового применения карсила активность АСТ уменьшалась в 1,5 раза, АЛТ – в 1,8 раза, ГГТ – в 1,3 раза. Таким образом, липроксол превосходил карсил по мембраностабилизирующему и антицитолитическому действию. До лечения показатели синдрома цитолиза в группах Ib и Ib имели меньшую выраженность, чем в группе Ia и Ia. Под влиянием лечения липроксолом активность аминотрансфераз снижалась в 1,7 раза. Карсил уменьшал их активность в 1,5–1,6 раза. Активность ГГТ в Ib группе снижалась 1,7 раза, во Ib группе – в 1,2 раза.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей при терапии липроксолом (группа Ia) и карсилом (группа Ia) больных ХГ с умеренной и высокой степенью активности ($m \pm M$)

Показатели \ Группы	Норма	Ia (n=13)		Ia (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСТ (МЕ/л)	40	93,0 ± 7,9	48,3 ± 6,7**	64,0 ± 9,0	43,0 ± 3,0*
АЛТ (МЕ/л)	40	98,0 ± 10,2	53,9 ± 11,2**	100,0 ± 8,0	55,0 ± 2,0**
Общий билирубин (мкмоль/л)	6,8–20,5	22,7 ± 1,5	15,8 ± 0,7*	20,6 ± 0,5	13,5 ± 1,6*
Прямой билирубин (мкмоль/л)	до 5,1	7,2 ± 1,1	3,8 ± 0,7*	5,1 ± 0,1	2,1 ± 0,6*
Общий белок (г/л)	65–80	73,2 ± 1,7	76,4 ± 1,3	74,0 ± 3,0	75,1 ± 2,6
Альбумины (г/л)	35–50	39,0 ± 0,8	42,9 ± 0,3**	39,0 ± 0,5	41,5 ± 0,2
Тимоловая проба (ЕД)	2–4	4,8 ± 0,3	3,9 ± 0,2*	5,7 ± 0,6	4,15 ± 0,3*
ЩФ (Е/л)	190	195,5 ± 14,0	163,3 ± 8,4	182,0 ± 28,0	146,0 ± 7,5
ГГТ (МЕ/л)	40	116,9 ± 32,0	48,9 ± 4,6*	169,0 ± 17,0	130,3 ± 9,7
ПТИ (%)	80–105	98,5 ± 2,2	100,0 ± 1,6	82,1 ± 2,4	86,1 ± 2,0*
Фибриноген (г/л)	2–4	3,70 ± 0,32	4,00 ± 0,20	2,37 ± 0,04	2,94 ± 0,03
МДА (мкмоль/л)	4	6,7 ± 0,2	4,3 ± 0,4**	7,5 ± 0,4	6,1 ± 0,3*

Примечание: достоверность различий до и после лечения (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

Под влиянием липроксола в большей степени повышалось содержание в крови общего белка и альбуминов, чем в результате действия карсила.

Необходимо отметить, что у пациентов ХГ умеренной и высокой степени активности с алкогольным поражением печени при лечении липроксолом активность АСТ снижалась в 2,5 раза, АЛТ – в 1,8 раза, у пациентов с вирусным гепатитом – в 1,3 и 1,6 раза соответственно. У больных с минимальной и слабой степенью гепатита алкогольной этиологии активность аминотрансфераз снижалась в большей степени, чем при вирусном гепатите: в 1,9 и 1,5 раза соответственно.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей при терапии липроксолом (группа Ib) и карсилом (группа Ib) больных ХГ с минимальной и слабой степенью активности ($m \pm M$)

Показатели	Группы	Норма	Ib (n=22)		Ib (n=18)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСТ (МЕ/л)		40	62,4 ± 3,5	37,7 ± 2,1**	54,0 ± 2,0	36,0 ± 1,0*
АЛТ (МЕ/л)		40	66,4 ± 7,3	40,0 ± 2,0**	65,3 ± 3,5	40,0 ± 2,0**
Общий билирубин (мкмоль/л)		6,8–20,5	19,6 ± 0,8	16,7 ± 0,7*	20,6 ± 0,4	13,4 ± 1,3*
Прямой билирубин (мкмоль/л)		до 5,1	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,6	4,2 ± 0,8	2,3 ± 0,4
Общий белок (г/л)		65–80	74,2 ± 3,2	77,2 ± 0,7	73,9 ± 0,9	76,5 ± 0,9
Альбумины (г/л)		35–50	37,7 ± 2,9	42,8 ± 0,5**	45,2 ± 0,3	46,9 ± 0,5
Тимоловая проба (ЕД)		2–4	3,5 ± 0,4	2,9 ± 0,3	4,4 ± 0,3	3,5 ± 0,4
ЩФ (Е/л)		190	194,0 ± 5,8	173,9 ± 5,1*	129,0 ± 3,0	98,0 ± 2,4*
ГГТ (МЕ/л)		40	72,2 ± 6,9	41,8 ± 2,9**	93,7 ± 10,2	77,7 ± 3,4
ПТИ (%)		80–105	91,5 ± 1,5	98,4 ± 0,8**	86,3 ± 1,6	86,1 ± 2,0
Фибриноген (г/л)		2–4	3,2 ± 0,2	3,4 ± 0,1	2,6 ± 0,2	2,9 ± 0,1
МДА (мкмоль/л)		4	5,2 ± 0,9	2,4 ± 0,3*	5,8 ± 0,1	4,9 ± 0,2*

Примечание: достоверность различий до и после лечения (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

Антиоксидантный эффект гепатопротекторов оценивали по уровню конечного продукта ПОЛ – МДА, который был наиболее высоким у больных ХГ с высокой и умеренной степенью активности. Анализ крови на наличие МДА показал более высокую антиоксидантную активность липроксола по сравнению с действием карсила, как в группах Ia и IIa, так и в группах Ib и IIb. После курсовой терапии липроксолом в группе Ia уровень МДА снижался в 1,6 раза, после лечения карсилом в группе IIa уровень МДА

уменьшался в 1,2 раза. В группах Ia и IIa после лечения содержание МДА в крови сохранялось повышенным. Количество МДА в группе Ib под влиянием липроксола снижалось в 2,2 раза и достигало нормальных значений, при лечении карсилем в группе IIb количество МДА становилось меньше в 1,2 раза, хотя оставалось выше нормы почти в 1,3 раза.

Положительная динамика функционального состояния печеночной паренхимы под влиянием терапии липроксолом имела морфологическую основу. Морфологическое исследование биоптатов печени в динамике проведено 3 больным Ia группы и 4 больным IIa группы.

После лечения липроксолом у пациентов Ia группы ГИСА снижался до 8–9 баллов, ГИСХ в процессе лечения существенно не изменялся (2 балла). У пациентов группы IIa после применения липроксола параметры ГИСА снижались до 3–6 баллов. ГИСХ в процессе лечения сохранялся таким же, как до лечения (1–2 балла).

Таким образом, результаты исследования позволили констатировать наличие у липроксола достоверного гепатопротективного действия, превосходящего эффекты карсила. В процессе применения липроксол не оказывал побочного действия.

В настоящее время единственным способом этиотропного лечения хронического вирусного гепатита с доказанной эффективностью является применение интерферонов. Добавление гепатопротекторов к интерферонотерапии не только сопровождается более быстрой нормализацией биохимических показателей, но и потенцирует противовирусный эффект. Эти данные позволили нам предположить, что комбинация реаферона и липроксола окажет терапевтическое действие при ХГ вирусной этиологии в клинике.

Уже в течение первого месяца комбинированной терапии реафероном и липроксолом у пациентов IV группы общее состояние улучшалось в большей степени, чем восстанавливался субъективный статус пациентов III группы, получавших монотерапию реафероном. В первую очередь это касалось астенического и болевого синдромов. На слабость и повышенную утомляемость жаловались 80% больных III группы, как и до проведения интерферонотерапии. В IV группе на эти проявления астенического синдрома предъявляли жалобы 44% пациентов, до начала терапии их число составляло 77%. Ощущение тяжести и боль в правом подреберье через месяц терапии сохранялись у 30% больных III группы, тогда как у пациентов IV группы боль полностью проходила. Чувство тяжести в правом подреберье оставалось у 22% пациентов IV группы, но его интенсивность уменьшалась.

При лечении непереносимость острой и жирной пищи, горечь во рту, изжога ослаблялись в одинаковой степени в сравниваемых группах. При комбинированной

терапии тошнота, снижение аппетита были купированы полностью, а при монотерапии реафероном анорексия встречалась даже у большего числа больных, чем до начала лечения.

Положительная динамика в объективном статусе, в первую очередь, проявлялась уменьшением или нормализацией размеров печени в равной степени у пациентов III и IV групп. Болезненность печени при пальпации сохранялась у 40% пациентов III группы и лишь у 11% больных IV группы. Консистенция печени оставалась плотноватой у 70% больных III группы и 66% больных IV группы. Субиктеричность склер выявлялась у 1 (10%) пациента III группы и исчезала у всех больных IV группы. Пальмарная эритема диагностировалась у 30% больных III группы и 22% больных IV группы. Терапия не устраняла телеангиэктазии.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей при терапии реафероном и комбинацией реаферона и липроксола ($m \pm M$)

Показатели \ Группы	Норма	III (n=10)		IV (n=9)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСТ (МЕ/л)	40	82,0 ± 24,8	38,8 ± 4,9**	87,5 ± 28,1	29,7 ± 5,0*
АЛТ (МЕ/л)	40	129,2 ± 17,5	48,1 ± 8,9**	110,2 ± 21,2	43,2 ± 3,0**
Общий билирубин (мкмоль/л)	6,8–20,5	15,9 ± 3,4	15,4 ± 2,5	12,1 ± 1,5	10,4 ± 1,2
Прямой билирубин (мкмоль/л)	до 5,1	0,70 ± 0,40	1,05 ± 0,58	0,33 ± 0,22	0,54 ± 0,45
Общий белок (г/л)	65–80	74,3 ± 1,7	76,3 ± 1,3	74,7 ± 1,6	76,6 ± 1,2
Альбумины (г/л)	35–50	40,3 ± 0,9	42,0 ± 0,3	40,5 ± 0,4	43,2 ± 0,6**
Тимоловая проба (ЕД)	2–4	3,9 ± 0,5	3,6 ± 0,5	4,7 ± 0,7	3,5 ± 0,3
ЩФ (Е/л)	190	198,0 ± 2,8	148,9 ± 2,8*	200,0 ± 17,7	173,0 ± 7,5
ГГТ (МЕ/л)	40	63,4 ± 6,9	41,9 ± 3,5*	47,3 ± 7,4	33,4 ± 2,7*
ПТИ (%)	80–105	96,5 ± 3,7	97,7 ± 1,3	93,9 ± 2,7	98,9 ± 0,9
Фибриноген (г/л)	2–4	2,9 ± 0,2	3,3 ± 0,1	3,0 ± 0,3	3,3 ± 0,2
МДА (мкмоль/л)	4	5,0 ± 0,6	3,8 ± 0,5*	4,1 ± 0,5	2,8 ± 0,4*

Примечание: достоверность различий до и после лечения (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

До лечения в крови повышалась активность печеночных ферментов у всех больных III группы и у 90% больных IV группы. Под влиянием терапии синдром цитолиза ослаблялся у всех пациентов обеих групп, хотя активность аминотрансфераз

нормализовалась только у 5 (50%) пациентов III группы, в остальных случаях она снижалась. В IV группе активность аминотрансфераз к концу первого месяца терапии нормализовалась у 66% пациентов. Активность ГГТ оставалась повышенной у 30% пациентов III группы и у 11% пациентов IV группы. Таким образом, активность АСТ в III группе уменьшалась 2,1 раза, АЛТ – в 2,7 раза, ГГТ – в 1,5 раза. В IV группе активность АСТ снижалась в 2,6 раза, АЛТ – в 2,9 раза, ГГТ – в 2,2 раза.

В течение первого месяца терапии в III группе активность ЩФ снижалась в 1,3 раза, в IV группе – в 1,2 раза, что в совокупности с уменьшением активности ГГТ отражает регресс холестатического синдрома.

Положительная динамика выявлена и со стороны синдрома мезенхимального воспаления. Тимоловая проба нормализовалась у 60% пациентов III группы и у 77% пациентов IV группы.

При лечении комбинацией реаферон+липроксол улучшалась белковосинтетическая функция печени с увеличением уровня альбуминов.

Анализ крови на наличие МДА показали более высокую антиоксидантную активность комбинации реаферона и липроксола по сравнению с эффектом реаферона при монотерапии. В группе III уровень МДА снижался в 1,3 раза, в группе IV – в 1,5 раза.

Морфологическое исследование биоптатов печени в динамике проведено 4 больным III группы и 3 пациентам IV группы. При монотерапии реафероном у 2 пациентов ГИСА снижался с 7–12 до 2–3 баллов в первую очередь за счет прекращения гибели гепатоцитов. Кроме того, уменьшались воспалительная инфильтрация портальных трактов и дистрофия гепатоцитов. У 2 пациентов III группы, несмотря на полный курс интерферонотерапии, ГИСА ни только не уменьшался, но даже увеличивался на 1–2 балла, возрастала стадия хронизации. У всех больных IV группы, которым проводилось морфологическое исследование биоптатов печени в динамике, ГИСА снижался с 6–13 до 2–3 баллов. Комбинированная терапия реаферон+липроксол у одного больного уменьшала степень фиброза на 1 балл.

В ходе курации пациентов мы выявили наиболее известные по данным литературы побочные эффекты интерферонотерапии [Блюм Х.Е., 2005; Полунина Т.Е., 2005]. У пациентов III группы развивался гриппоподобный синдром: температура тела повышалась до фебрильных цифр не только в ответ на первую инъекцию реаферона, но у 40% больных она сохранялась увеличенной до месяца терапии, сопровождаясь выраженной слабостью. У пациентов IV группы гриппоподобный синдром проявлялся субфебрилитетом только в ответ на первые 1–2 инъекции реаферона. У 3 пациентов (30%) III группы появлялись раздражительность, депрессивное состояние, у 2 больных (20%) – аллергические реакции,

у 1 пациента (10%) диагностирована алопеция. Один пациент III группы даже отказался от лечения через 5 мес. терапии. В IV группе ни у одного пациента не возникали такие побочные эффекты интерферонотерапии. У 50% больных III группы в течение первых 1–2 мес. терапии реафероном снижалось количество лейкоцитов и тромбоцитов, поэтому 2 пациентам потребовалось временно уменьшить дозу интерферона. У пациентов IV группы число тромбоцитов и лейкоцитов оставалось в пределах нормы на протяжении всего курса терапии, лишь в одном случае количество тромбоцитов уменьшалось до нижней границы нормы с последующим восстановлением без изменения режима применения препаратов.

Таким образом, эффективность терапии хронического вирусного гепатита повышается при комбинированном применении реаферона и липроксола. Добавление липроксола к интерферонотерапии снижает риск развития и степень выраженности побочных эффектов интерферона.

ВЫВОДЫ

1. Липроксол в дозе 2 г 3 раза в день при курсовом применении обладает гепатопротективной активностью у пациентов хроническим гепатитом различной этиологии (вирусной, алкогольной) и степени активности.
2. При курсовом применении липроксол эффективнее карсила (силимарин) уменьшает проявления астенического, диспепсического, цитолитического, гепатопривного синдромов, гепатомегалию, уровень малонового диальдегида в сыворотке крови.
3. Гепатопротективный эффект липроксола более выражен при алкогольном поражении печени, чем при вирусном гепатите.
4. Липроксол по данным гистологического исследования биоптатов печени снижает степень активности хронического гепатита и не влияет на степень фиброза.
5. При курсовом применении липроксол хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.
6. Добавление липроксола к терапии реафероном повышает способность этого препарата интерферона- α улучшать субъективный и объективный статус больных хроническим вирусным гепатитом, снижать в их крови активность ферментов печеночного происхождения, содержание малонового диальдегида, повышать концентрацию общего белка и альбумина, уменьшать степень активности воспалительного процесса в печени. Липроксол ослабляет выраженность побочного действия реаферона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать липроксол в качестве гепатопротективного средства для терапии хронических гепатитов вирусной и алкогольной этиологии в дозе 2 г 3 раза в день.

2. Применять липроксол в схемах комплексной терапии хронических вирусных гепатитов в виде комбинации с препаратами интерферона- α .

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. Эффективность нового гепатопротектора липроксола у больных циррозом печени // Актуальные проблемы медицины и биологии. – Томск, 2003. – С.310.
2. Липроксол в гастроэнтерологической практике // Науки о человеке: Сб. трудов IV конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск, 2003. – С.208.
3. Влияние нового гепатопротектора липроксола на функциональное состояние печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – №5, Приложение №21. – С.82 (соавт. Белобородова Э.И.).
4. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов интерферонотерапии при хронических вирусных гепатитах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – №1, Приложение №22. – С.6 (соавт. Белобородова Э.И., Черногорюк Г.Э., Савченко И.В., Белобородова Е.В., Бурковская В.А.).
5. Гистологические критерии хронического вирусного гепатита // Гастроэнтерология. – 2004. – №2, 3. – С.13 (соавт. Белобородова Э.И., Савченко И.В., Белобородова Е.В., Абдрашитов Р.Ф.).
6. Нарушение иммунитета, метаболизма липидов, ПОЛ, антиоксидантной защиты в оценке тяжести течения хронического гепатита // Материалы IV Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Абакан, 2004. – С.115-118 (соавт. Белобородова Э.И., Савченко И.В., Белобородова Е.В., Абдрашитов Р.Ф., Бурковская В.А.).
7. Применение липроксола у больных хроническим гепатитом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №1, Приложение №24. – С.18 (соавт. Белобородова Э.И., Саратиков А.С.).
8. Эффективность гепатопротекторов липроксола и карсила при алкогольной болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №5, Приложение №26. – С.75 (соавт. Белобородова Э.И., Венгеровский А.И.).
9. Лечение хронических вирусных гепатитов комбинацией интерферона и липроксола // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005. – №19. – С.94-97 (соавт. Белобородова Э.И., Белобородова Е.В., Венгеровский А.И.).

10. Эффективность гепатопротекторов липпроксола и карсила при хроническом гепатите // Науки о человеке: Сб. трудов VII конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск, 2006. – С.15-16.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ГГТ – γ -глутамилтрансфераза

ГИСА – гистологический индекс степени активности

ГИСХ – гистологический индекс степени хронизации

МДА – малоновый диальдегид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ПТИ – протромбиновый индекс

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГ – хронический гепатит

ЩФ – щелочная фосфатаза