

Эффективность гепатопротектора липроксола у больных хроническим гепатитом

Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Лившиц И.К., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Кузьменко Д.И.

The efficacy of hepatic protectors in patients having chronic hepatitis

Beloborodova E.I., Vengerovsky A.I., Livshits I.K., Beloborodova Ye.V., Burkovskaya V.A., Kuzmenko D.I.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Лившиц И.К. и др.

Цель настоящей работы — изучение нового гепатопротектора липроксола при хроническом гепатите вирусной и алкогольной этиологии в сравнении с действием эталонного гепатопротектора карсила (силимарин).

В исследование включены 69 больных хроническим гепатитом, которые были разделены на две группы. Первая группа (35 пациентов) получала монотерапию гепатопротектором липроксолом. Пациенты второй группы (34 человека) получали монотерапию известным фитогепатопротектором карсилом. Курс лечения в обеих группах составлял 28–30 дней.

Исследование показало, что липроксол обладает гепатопротективным действием, сопоставимым с эффектом карсила. В процессе применения липроксол не оказывает никаких побочных действий.

Ключевые слова: хронический гепатит, липроксол, карсил, гепатопротектор.

The purpose of the present work was the study of new hepatic protectors liproksol influence in the chronic hepatitis viral and alcohol etiology in comparison of carsil effect.

69 patients having chronic hepatitis were include in the investigation. The patients were divide on two group. Group I (35 patients) received liproksol monotherapy. Group II (34 patients) received carsil monotherapy. The course of treatment composed 28–30 days.

The investigation revealed that liproksol has hepatoprotective activity comparable carsil activity. There was no side effect of liproksol.

Key words: chronic hepatitis, liproksol, carsil, hepatoprotective.

УДК 616.36-002.2-085:615.244

Введение

Заболевания гепатобилиарной системы являются одной из наиболее распространенных патологий органов пищеварения, имеющих тенденцию к росту. Ежегодно число страдающих такими заболеваниями увеличивается на 15–30%. Основными причинами этого считаются высокая инфицированность вирусами гепатита, злоупотребление алкоголем, применение потенциально

гепатотоксических лекарственных средств, распространение токсикомании и наркомании [7]. Все перечисленное определяет настоятельную необходимость внимательного изучения проблемы хронических заболеваний печени и внедрения в практику здравоохранения новых методов их лечения, в том числе сочетаний этиотропной и патогенетической терапии [2, 8].

Для лечения хронических гепатитов применяют гепатопротективные средства, хотя из-

вестные гепатопротекторы имеют невысокую терапевтическую активность, не лишены побочных эффектов, являются импортными, что ограничивает их назначение.

На кафедре фармакологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) создано комплексное средство липроксол, состоящее из оригинальных гепатопротекторов – препарата фосфолипидной природы эплира и лохеина, содержащего полифенолы. Эплир эффективнее других гепатопротекторов устраняет нарушения антиоксидической функции печени, что обусловлено репаративным влиянием на мембраны гепатоцитов за счет входящих в его состав фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина [5]. Лохеин превосходит эплир и силимарин (карсил) по антиоксидантной активности [6]. 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 [4].

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).

Материал и методы

В исследование включены 69 больных хроническим гепатитом (ХГ), которые были разделены на две группы. Пациенты I группы (35 человек) получали монотерапию гепатопротектором липроксом в дозе 2 г 3 раза в день за 30 мин до еды. Пациенты II группы (34 человека) получали монотерапию известным фитогепатопротектором карсилом (силимарин) в дозе 0,35 г

3 раза в день до еды. Курс лечения в I и II группах составлял 28–30 дней.

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

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 антиоксидическую и экскреторную функции печени. Оба препарата по многим параметрам лечебного действия превосходят эталонные гепатопротекторы (эссенциале, силимарин).

Липроксол защищен патентом Российской Федерации № 2166951 и зарегистрирован Министерством здравоохранения и социального развития РФ в качестве биологической активной добавки к пище (регистрационное удостоверение № 003939.P.643.03.2002). Липроксол выпускается в форме гранул от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с приятным запахом и вкусом, легко растворимые в воде, содержит эплир, лохеин и глюкозу (либо сорбит) в соотношении 1 : 4 : 95.

Большинство пациентов в группах составляли мужчины (74%) трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет). Средний возраст больных ($41,5 \pm 2,5$) года, длительность заболевания ($5,6 \pm 0,6$) 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 (77% 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, анти-HbcorIgM, анти-HbcorIgG, для гепатита С — анти-HCV IgG и IgM, анти-HCV 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, клиничко-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) 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 Ендрашика-Клеггорна-Грофа [3]. Нормативные лабораторные показатели 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.

Белково-синтетическую 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) находили с помощью теста с тиобарбитуровой кислотой [1].

Серологические маркеры вирусных гепатитов определяли методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем НПО «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 «Aloka» (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 u -критерия Манна-Уитни. Результаты считали достоверными, если значение уровня значимости p не превышало 0,05.

Результаты и обсуждение

Оценивать гепатопротективное действие 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 выражалось уменьшением 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. Так, в подгруппе I-a под действием липроксола размеры печени нормализовались у 46% больных, в подгруппе II-a под действием карсила — у 38%, в подгруппе I-b — у 36% пациентов, в подгруппе II-b — у 33%. У остальных больных они уменьшались. Пальпаторная болезненность печени исчезла у 39% пациентов подгруппы I-a и у 37% больных подгруппы II-a. В подгруппах I-b и II-b это соотношение составляло 36 и 22% соответственно. Терапия липроксолом полностью нормализовала темпе-

ратуру тела, устраняла желтуху и лимфаденопатию, тогда как терапия карсилом не оказывала влияния на данные симптомы.

Необходимо отметить, что до начала терапии в исследуемых группах отмечались различные уровни ряда показателей (АСТ, ГГТ, ЩФ, ПТИ). В настоящем исследовании установлена способность липроксола и карсила вызывать лабораторную ремиссию.

Положительная динамика основных лабораторных синдромов развивалась у всех пациентов. После курсового лечения липроксолом у пациентов подгруппы I-a активность АСТ снижалась в 1,9 раза, АЛТ — в 1,8 раза, ГГТ — в 2,4 раза (табл. 1). После окончания курсового применения карсила активность АСТ уменьшалась в 1,5 раза, АЛТ — в 1,8 раза, ГГТ — в 1,3 раза. До лечения показатели синдрома цитолиза в подгруппах I-b и II-b имели меньшую выраженность (табл. 2), чем в подгруппе I-a и II-a, что соответствует степени активности. Под влиянием лечения липроксолом активность аминотрансфераз снижалась в 1,7 раза. Карсил уменьшал их активность в 1,5–1,6 раза. Активность ГГТ в подгруппе I-b снижалась в 1,7 раза, в подгруппе II-b — в 1,2 раза.

Под влиянием липроксола повышалось содержание альбуминов в сыворотке крови, в результате действия карсила данные носили недостоверный характер.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей при терапии липроксолом (подгруппа I-a) и карсилом (подгруппа II-a) больных ХГ с умеренной и высокой степенью активности ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Подгруппа			
		I-a (13 человек)		II-a (16 человек)	
		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, МЕ/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 (* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,01$).

Таблица 2

Динамика биохимических показателей при терапии липпроксолом (подгруппа I-б) и карсиллом (подгруппа II-б) больных ХГ с минимальной и слабой степенью активности ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Подгруппа			
		I-б (22 человек)		II-б (18 человек)	
		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, МЕ/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 (* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,01$).

Таким образом, несмотря на то что до начала терапии уровни части биохимических показателей в исследуемых группах были различными, полученные результаты дают основание считать, что эффективность липпроксолола сопоставима с эффективностью эталонного препарата карсила.

Учитывая, что в подгруппе I-а 10 пациентов имели вирусный генез ХГ и 3 больных — алкогольный генез, а в подгруппе I-б это соотношение составило 17 и 5 пациентов соответственно, оценивалось влияние терапии липпроксололом на синдром цитолиза и в зависимости от этиологии ХГ. Необходимо отметить, что у пациентов ХГ умеренной и высокой степени активности с алкогольным поражением печени при лечении липпроксололом 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 также снижалась в большей степени, чем при вирусном гепатите: при алкогольном генезе в 1,9 и 1,5 раза, при вирусном генезе в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Таким образом, гепатопротективный эффект липпроксоло-

ла был более выражен при алкогольном поражении печени, чем при вирусном гепатите.

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 липпроксолола по сравнению с действием карсила как в подгруппах I-а и II-а, так и I-б и II-б. После курсовой терапии липпроксололом в подгруппе I-а уровень МДА снижался в 1,6 раза, после лечения карсиллом в подгруппе II-а уровень МДА уменьшался в 1,2 раза. В подгруппах I-а и II-а после лечения содержание МДА в крови сохранялось повышенным. Количество МДА в подгруппе I-б под влиянием липпроксолола снижалось в 2,2 раза и достигало нормальных значений, при лечении карсиллом в подгруппе II-б 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 липпроксололом имела морфологическую основу.

Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Лившиц И.К. и др. Эффективность гепатопротектора липроксола у больных ХГ

После лечения липроксолом у пациентов подгруппы 1-а гистологический индекс степени активности (ГИСА) снижался до 8—9 баллов, гистологический индекс стадии хронизации (ГИСХ) в процессе лечения существенно не изменялся (2 балла). У пациентов подгруппы 1-а после применения липроксола параметры ГИСА снижались до 3—6 баллов, а 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, сопоставимого с эффектами эталонного гепатопротектора карсила.

В процессе применения липроксол не оказывал побочного действия.

Выводы

1. Липроксол в дозе 2 г 3 раза в день при курсовом применении обладает гепатопротективной активностью у больных хроническим гепатитом различной этиологии (вирусной, алкогольной) и степени активности.

2. При курсовом применении липроксол уменьшает проявления астенического, диспепсического, цитолитического, гепатопривного синдромов, уровень малонового диальдегида в сыворотке крови сопоставимо с действием эталонного гепатопротектора карсила (силимарин).

3. 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.

Литература

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Медицина, 1979. 258 с.
2. *Ивашкин В.Т.* Новый шанс победить гепатит С // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 2. С. 25—28.
3. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. 366 с.
4. *Литвиненко Ю.А.* Эффективность совместного применения гепатопротекторов при экспериментальном остром токсическом гепатите: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2003. 130 с.
5. *Новые* гепатопротекторы противовоспалительные препараты пелоидов / А.С. Саратиков, В.А. Бурковская, А.И. Венгеровский, Е.К. Караулова. Томск: Изд-во ТГУ, 2004. 178 с.
6. *Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С.* Экстракт солянки холмовой (лохеин) — эффективная защита печени. Томск: СТТ, 2000. 114 с.
7. *Ушкалова Е.А.* Проблемы применения гепатопротекторов // Фармотека. 2004. № 6. С. 45—55.
8. *Queenan P.E., Osaer F., Bronowicki J.P. et al.* Treatment of chronic C with of a multicentrale randomized study 80 patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. V. 13. № 2. P. 143—147.

Поступила в редакцию 14.04.2008 г.

Сведения об авторах

Э.И. Белобородова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов СибГМУ (г. Томск).

А.И. Венгеровский — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии СибГМУ (г. Томск).

И.К. Лившиц — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов СибГМУ (г. Томск).

Е.В. Белобородова — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов СибГМУ (г. Томск).

В.А. Бурковская — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов СибГМУ (г. Томск).

Д.И. Кузьменко — д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Белобородова Эльвира Ивановна, тел./факс (382-2) 52-10-72.