

**СИЗОВ Д.Н., БЕЛЬСКИХ А.Н., КОСТЮЧЕНКО А.Л.**  
**ЭСПА-ЛИПОН – НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ**  
**ХРОНИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ГЕПАТИТОВ**

*Российская Военно-медицинская академия,  
Клинический Центр экстракорпоральной детоксикации*

В течение длительного периода не существовало достаточно эффективных методов лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и соответственно не было возможности предотвратить у значительного числа пациентов развития грозных исходов этого заболевания, которыми являются цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [7,10]. Положение стало изменяться с появлением в арсенале современной медицины препаратов альфа-интерферона (интрон-А, рофенон-А, реальдирон и т.д.). Однако неплохие результаты интерферонотерапии ХВГ сочетаются с довольно высокой стоимостью курсового лечения и иногда сопровождаются нежелательными побочными эффектами, значимо ухудшающими качество жизни пациентов [2]. Проблемы, связанные с применением препаратов интерферона в качестве монотерапии побуждают исследователей к поиску новых путей, способных повысить эффективность лечения вирусных гепатитов. В последнее время в этом направлении все больше внимание уделяется препаратам альфа-липоевой кислоты (ЛК), особенно при появлении на нашем рынке ее высокодозных форм [11].

Липоевая кислота, являясь одним из пяти коферментов многостадийного процесса окислительного декарбоксилирования пирувата, играет одну из ключевых ролей в синтезе ацетил-КоА, следствием чего является активация цикла трикарбоновых кислот и образования энергии в организме [3]. Участвуя в регулировании углеводного и липидного обмена, она оказывает липотропный эффект, влияет на обмен холестерина и глюкозы и тем самым способствует улучшению функции печени [5,6,8]. Кроме того, как сильный восстановитель ЛК снижает потребность в витаминах Е и С, предотвращая их быстрое окисление [2]. В организме ЛК находится в различных органах, но особенно много ее в печени, почках и сердце [8,12]. Все перечисленное является патогенетическим обоснованием для включения ЛК в комплексное лечение больных с ХВГ [11].

Поэтому, целью нашего исследования явилось изучение клинико-биохимической эффективности препарата ЛК (ЭСПА-ЛИПОН), включенного в комплекс лечебных мер при ХВГ.

### *Материалы и методы.*

Под нашим наблюдением находилось 17 пациентов, из них четыре женщины и 13 мужчин с документированным анамнезом заболевания от 6 до 26 месяцев, в среднем 18 месяцев. Средний возраст – 24,5 года. Диагноз ХВГВ установлен у 6 пациентов, остальные лечились по поводу ХВГС. У 15 пациентов гепатит имел парентеральный генез, в двух случаях установлен половой путь передачи. В одном случае ХВГВ сочетался с хроническим панкреатитом. В остальных наблюдениях у пациентов не была отмечена беременности, хронических заболеваний почек, сердца, кишечника, эндокринной системы.

Протокол исследования включал комплекс клинико-лабораторных показателей с оценкой маркеров гепатитов В и С, активности трансаминаз, острофазовых реакций, белоксинтезирующей функции печени, обмена холестерина и иммунологических показателей, ультразвуковое исследование, молекулы средней массы [9] и редукционную активность эритроцитов [4].

Хронический вирусный гепатит протекал по классическому описанию и характеризовался астеническим синдромом (слабость, недомогание, снижение аппетита, нарушение сна), признаками внутрипеченочного холестаза (умеренный кожный зуд, субиктеричность), дискомфортом в правом подреберье, увеличением печени, диффузными изменениями при ультразвуковом исследовании печени.

Все пациенты имели положительный результат полимеразной цепной реакции (HVB DNA и HVC RNA) для соответствующего вируса на момент начала терапии. Нарушения парциальных функций печени по данным лабораторного обследования имелось у всех больных и характеризовались умеренным и высоким уровнем повышения показателей. Общий билирубин повышался в среднем до  $42,3 \pm 5,3$  ммоль/л, уровень АЛТ до  $358,3 \pm 123,5$  У/л (8,4 – 53,5 У/л). Щелочная фосфатаза была повышена у 100 % больных и имела средний уровень  $147,33 \pm 6,9$  У/л (36,0-92,0 У/л). Одновременно отмечался подъем ГГТФ до  $207,3 \pm 15,0$  У/л (8,0 – 63,0 У/л).

Комплексная терапия включала в себя: диету № 5 с периодическим назначением диеты №15, режимные ограничения, интерферонотерапию (реальдирон по 3 млн. ЕД три раза в неделю в течение 3-6 мес. подкожно), витаминотерапию (центрум по 1 таблетке один раз в сутки), гипербарическую оксигенацию (10 сеансов через день, давление 0,5-0,6 атм., общая длительность 60-65 мин.), сеансы плазмафереза (по показаниям).

«ЭСПА-ЛИПОН» применялся с первого дня интерферонотерапии. Схема применения: внутривенно капельно в дозе 600 мг ежедневно № 10, затем по 200-300 мг (в среднем 3мг/кг/сут) внутрь ежедневно однократно после еды в течение всего периода терапии реальдиномом.

Контрольную группу составили 12 человек (четверо с ХВГВ и 8 с ХВГС), в лечении которых в качестве гепатопротектора использовали препараты расторопши пятнистой (карсил по 2 таблетке 3 раза в день, легалон по 2 драже 3 раза в день или гепабене по 1 таблетке 3 раза в день). Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-лабораторным проявлениям на момент начала терапии и основным компонентам лечения.

### Результаты и их обсуждение.

1. *Клинические данные и переносимость терапии.* Оценивая клиническую эффективность проводимого лечения следует отметить, что положительный эффект прежде всего выражался в уменьшении астенического синдрома. Снижение аппетита, слабость, утомляемость в утренние часы и чрезмерная раздражительность редуцировались в течение 7-14 суток от начала терапии на фоне инфузионного введения «ЭСПА-ЛИПОНА». Эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения. В контрольной группе данные проявления имели тенденцию к снижению, но по степени выраженности были более заметны, что соответствует типичному течению интерферонотерапии [2,7,10]. Кроме того, у наблюдаемых нами больных основной группы, к середине курса лечения 6 – 12 недель отмечалось уменьшение размеров печени, по данным ультразвукового исследования на 2-3 см.

Отмечена хорошая переносимость внутривенного капельного применения препарата. Однократно (0,6% наблюдений) отмечена никотиноподобная реакция, по всей видимости, связанная с ускоренным темпом введения препарата. Побочных реакций при пероральном использовании отмечено не было.

2. *Лабораторные данные.* При общеклиническом исследовании крови количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов оставались практически на одном уровне. В некоторых случаях отмечалось снижение СОЭ при первоначально повышенных показателях. В четырех случаях основной группы и трех контрольной в течение первых четырех недель лечения отмечено увеличение абсолютного содержания лимфоцитов на  $26,8 \pm 2,3$  %, что сочеталось с другими признаками акти-

вазии иммунной системы и, по всей видимости, связано в большей степени с интерферонотерапией.

Результаты изучения парциальных функций печени представлены в следующих таблицах.

Таблица 1.

## Динамика печеночных ферментов в ходе лечения у пациентов ХВГ

Показатель	Группа	Исходно	1 неделя	4 неделя	12 неделя	24 неделя
АЛТ, У/л	1*	358,3±123,5	310,2±95,3	106,6±29,5	42,3±6,9	32,1±6,6
	2	296,5±101,1	329,3±82,1	264,4±23,6	92,8±8,7	46,3±5,1
АСТ, У/л	1	112,6±25,7	110,6±32,2	96,5±21,0	30,2±8,1	26,8±5,8
	2	120,6±30,6	124,3±24,1	101,3±15,6	55,4±9,9	32,2±6,7
АЛТ/АСТ	1	3,2±2,9	2,8±1,2	1,1±1,4	1,4±0,8	1,2±1,1
	2	2,4±3,3	2,6±1,6	2,6±2,0	1,7±1,8	1,4±1,2
ГГТФ, У/л	1	207,3±15,0	224,6±6,8	210,4±21,6	67,4±8,8	40,3±4,8
	2	198,2±20,1	200,1±12,3	185,3±10,3	112,2±10,0	68,9±9,9
ЛДГ, У/л	1	510,3±56,8	526±39,5	499,9±24,3	360,5±10,9	271,0±9,7
	2	562±36,6	510,3±29,1	481,1±19,9	462,3±12,0	390,4±8,4
ШФ, У/л	1	147,3±36,9	139,4±28,0	92,6±26,2	86,3±5,9	38,9±5,9
	2	163,0±29,4	154,6±18,4	155,5±31,2	124,3±10,2	92,3±10,3

\* - 1 – основная группа; 2 – контрольная группа

Обращает на себя внимание снижение активности АЛТ и АСТ, в большей степени это было характерно для АЛТ (коэффициент АЛТ/АСТ). Кроме того, в основной группе снижение активности маркеров цитолиза отмечено на четвертой неделе терапии ( $p < 0.001$ ), а их нормализация произошла в течение 3 месяцев. В контрольной группе это произошло лишь к исходу шести месяцев. Так же в основной группе быстрее произошла нормализация активности щелочной фосфатазы, ГГТП и ЛДГ.

У всех пациентов с ХВГВ нормализация АЛТ наступила в первые 2-3 недели от начала терапии. Санация от вируса (HVB DNA (-), HbeAg (-), HbsAg (-)) произошла через 3 месяца от начала лечения. В дальнейшем рецидивов репликации вируса и цитолиза при 3-х месячном наблюдении отмечено не было. При лечении

пациентов с ХВГС сроки нормализации АЛТ (при ее повышении) колебались от 8 до 12 недель от начала терапии. У 4 пациентов (36,4%) отрицательная реакция на HVC RNA установлена через 3 месяца от начала терапии, а в течение последующих 3 месяцев рецидивов репликации вируса не установлено. В остальных случаях негативация произошла через 6 месяцев. В одном случае течение ХВГВ сопровождалось наличием хронического панкреатита с клинико-лабораторной картиной нарушений внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы. По нашему мнению, применение препарата «ЭСПА-ЛИПОН» способствовало редукции клинико-лабораторных проявлений внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы (снижение уровня гликозилированного гемоглобина, нормализация суточных колебаний сахара).

В контрольной группе у двух пациентов с ХВГВ HVB DNA отрицательный результат получен через три месяца терапии, у остальных отмечен через шесть месяцев комплексного лечения. У больных с ХВГС у одного HVC RNA отрицательный результат установлен в течение 12 недель, у четырех по прошествии 24 недель, один пациент продолжил противовирусную терапию до 12 месяцев, еще один больной прервал лечение в связи со сменой места жительства.

Интересные результаты получены при анализе белоксинтетической функции печени у пациентов в процессе лечения (таблица 2). Исходно все больные имели тенденцию к гипоальбуминемии, снижению фибриногена и протромбина. Однако в основной группе уже к исходу четвертой недели лечения отмечена тенденция к росту содержания общего белка (за счет альбумина) и протромбинового индекса. Эти изменения сопровождали весь период лечения. У пациентов контрольной группы данные эффекты происходили в значительно меньшей степени.

Иная динамика была получена при мониторинге содержания холестерина. В то время, как в контрольной группе имел место рост уровня холестерина, в опытной сохранялись низкие значения. Этот феномен можно объяснить участием липоевой кислоты в обмене холестерина и ее метаболическим действием [1, 11].

Таблица 2

*Динамика белковосинтетической функции печени и обмена холестерина в ходе лечения у пациентов ХВГ*

Показатель	Группа	Исходно	1 неделя	4 неделя	12 неделя	24 неделя
Общий белок, г/л	1	62,6±2,3	61,3±3,3	72,6±5,6	75,6±5,5	78,6±8,2
	2	60,4±3,5	62,3±6,8	63,4±2,7	65,4±1,3	67,9±5,2
Альбумин, г/л	1	31,0±5,2	32,2±6,8	43,6±4,2	48,6±5,1	49,9±8,5
	2	33,4±6,5	31,6±5,9	33,2±6,1	34,2±6,8	35,2±5,5
Фибриноген, г/л	1	2,12±0	2,2±0,7	3,4±1,2	3,8±0,9	3,7±1,1
	2	2,4±1,2	3,0±1,2	3,1±0,8	3,0±0,7	3,0±1,2
Протромбин, %	1	76,3±5,2	77,1±6,3	96,2±2,2	101,1±5,6	99,7±6,1
	2	78,9±6,1	80,4±4,3	81,6±2,3	83,1±4,1	85,2±4,6
Холестерин, ммоль/л	1	3,0±0,9	3,8±1,1	3,2±0,9	3,5±1,1	3,4±2,0
	2	3,2±1,1	3,3±0,8	4,6±0,6	5,3±2,0	5,8±1,9

\* - 1 – основная группа; 2 – контрольная группа

Таблица 3

*Динамика иммунологических показателей в ходе лечения у пациентов с ХВГ*

Показатель	Группа	Исходно	1 неделя	4 неделя	12 неделя	24 неделя
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л	1	1,4±0,9	1,6±0,9	2,9±1,9	1,6±0,5	1,9±0,4
	2	1,3±0,5	1,8±0,6	3,0±1,4	1,4±0,5	1,8±0,4
Глобулины, г/л	1	31,6±2,6	29,1±2,1	29,0±11,9	27,0±4,9	28,7±5,7
	2	27,0±3,4	30,7±4,3	30,2±10,5	31,2±1,6	32,7±3,8
Альбумины / Глобулины	1	0,9±0,1	1,1±0,8	1,5±0,2	1,8±0,1	1,7±0,3
	2	1,2±0,2	1,0±1,0	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,4
ЦИК, ед	1	43,5±3,6	53,3±5,2	86,2±4,3	49,6±5,4	52,3±6,0
	2	53,6±4,4	48,9±3,9	73,6±5,6	53,6±6,2	48,8±4,9
РТМЛ с ПА 1/20	1	151,3±10,6	150,0±11,4	169,3±12,0	70,6±8,9	69,9±9,2
	2	146,8±9,9	153,3±14,0	176,2±13,5	81,3±7,8	56,3±8,4

РТМЛ с ПА 1/50	1	142,6±6,2	112,3±10, 3	123,5±14, 2	68,2±9,2	53,3±4,2
	2	153,4±7,0	121,5±8,1	131,3±10, 6	73,4±5,6	66,6±7,3

\* - 1 – основная группа; 2 – контрольная группа

Таблица 4

*Динамика маркеров эндотоксемии и состояния мембран эритроцитов  
при лечении у пациентов с ХВГ*

Показатель	Группа	Исходно	1 неделя	4 неделя	12 неде- ля	24 неде- ля
МСМ плазмы, у.е.	1	8,1±1,8	7,3±2,0	5,3±1,2	4,8±1,0	4,4±0,9
	2	9,3±2,0	8,4±1,6	6,0±1,6	4,2±0,9	5,1±1,1
МСМ эрит-тов, у.е.	1	16,6±2,3	17,1±1,8	12,6±2,3	11,4±3,1	12,0±2,8
	2	17,1±3,0	16,9±2,3	17,2±1,9	13,5±2,0	11,6±1,7
РАЭ, %	1	56,3±3,6	43,3±5,2	34,3±6,1	37,9±3,8	39,4±4,3
	2	61,2±4,3	59,4±5,7	56,7±4,4	45,3±5,9	40,3±8,1

\* - 1 – основная группа; 2 – контрольная группа

Иммунологические показатели так же имели изменения в процессе терапии (таблица 3). Исходно повышенные результаты реакции торможения миграции лимфоцитов с печеночным антигеном (РТМЛ с ПА) в разведениях сохранялись в течение первых четырех недель лечения и нормализовались к третьему месяцу ( $p < 0.05$ ). Как в основной, так и в контрольной группе у всех пациентов установлено повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) к концу четвертой недели. В дальнейшем установлена динамика к нормализации.

Тем не менее, в 23,5% случаях основной группы и в 25,0% контрольной в течение первых четырех недель лечения установлено значительная активация иммунной системы: существенно возрастали содержание ЦИК, глобулиновой фракции, лимфоцитов. Эти лабораторные изменения характеризовались исчезновением гриппоподобной реакции на инъекции реалдирона. Данная клинко-лабораторная динамика были расценена с одной стороны как реализация ауто-иммунного компонента ХВГ, а с другой – выработка блокирующих антител к экзогенному рекомбинантному интерферону. С целью купирования этих процессов

всем пациентам выполнено по две операции иммуннокорректирующего плазмафеза в течение недели (средний объем эксфузии 35% объема циркулирующей плазмы, в качестве плазмозамещающей среды использовали раствор Рингера). Лабораторный контроль выявил нормализацию имевшихся изменений, кроме того, возобновилась реакция на реалдирон.

Редукционная активность эритроцитов в тесте с метиленовым синим (РАЭ) как известно, является интегральным показателем, характеризующих состояние клеточных мембран [4]. У пациентов опытной и контрольной группы перед началом лечения этот показатель был существенно повышен (в среднем в 1,5 раза) (таблица 4). В течение первой недели терапии при использовании внутривенных инфузий «ЭСПА-ЛИПОНА» отмечена отчетливая тенденция к снижению РАЭ с ее нормализацией к исходу четырех недель ( $p < 0.05$ ), что свидетельствовало о значительной стабилизации мембран. В контрольной группе эти изменения происходили только через три месяца.

Маркеры эндотоксемии (молекулы средней массы) исходно были повышены как в плазме, так и в эритроцитах. Положительная динамика состояния эритроцитарных мембран у пациентов опытной группы сопровождалась снижением градиента МСМ между плазмой и эритроцитами. Этого явления в контрольной группе установлено не было.

### Заключение.

Таким образом, применение препаратов альфа-липоевой кислоты (ЭСПА-ЛИПОН) в комплексной терапии хронических активных гепатитов эффективно и имеет достоверное подтверждение как в отношении цитолитического синдрома, так и в отношении синдрома холестаза. Гепатопротективное действие проявляется в более быстром купировании диспептических явлений, нормализации активности трансаминаз, стабилизации мембран и уменьшение УЗИ-признаков повреждения печени. Сочетание ЭСПА-ЛИПОНА с интерферонотерапией приводит к повышению активности последней ( $\chi^2 = 3,81$ ) и смягчению побочных эффектов.

Назначение ЭСПА-ЛИПОНА показано пациентам хроническими активными вирусными гепатитами любой этиологии в комплексе с препаратами рекомбинантного интерферона в качестве гепатопротективного и метаболического агента.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов В.Е. Биохимия и клиническое применение липоевой кислоты. – Казань, 1969 . – 133 с.
2. Блохина Н.П. Возможности, варианты и перспективы лечения хронического гепатита С после проведения одного курса интерферонотерапии // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы, 1998, №1(2). - с. 9-12.
3. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. – Екатеринбург: «Уральский рабочий», 1994. – 384 с.
4. Кургузкин А.В., Тогайбаев А.А., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. - 1988, N 9. - С. 22-24.
5. Логинов А.С., Нилова Т.В, Вендиков Е.А., Ретраков А.В. Исследование альфа-липоевой кислоты: динамика ее содержания в крови и ее эффекты на гемостаз при повреждении печени человека // Фармакология и токсикология, 1990, №2. – с. 47-53.
6. Логинов А.С., Нилова Т.В, Вендиков Е.А., Ретраков А.В. Фармакокинетика липоевой кислоты и ее эффекты на процесс синтеза АТФ при микросомальном и цитозольном окислении в гепатоцитах при повреждении человеческой печени // Фармакология и токсикология, 1989, №4. – с. 78-82.
7. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. – Москва: Медицина, 1999. – 432 с.
8. Новиков Б. М. Липоевая кислота (витамин (N) // Терра медика, 1998, №4. – с. 32-33.
9. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.М. Диагностика стадии эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестник хирургии. - 1991. - Т. 146, N 3. - С. 95-100.
10. Шерлок Ш, Дули Д. Заболевание печени и желчных путей. – Москва: Медицина, 1999. – 859 с.
11. Bustamante J., Lodge J., Marcocci L., et al. Alfa-lipoic acide in liver metabolism and disease // Free Radical Biology & Medicine. – 1998, Vol. 24, № 6, P. 1023-1039.
12. Mohandass S, Varalakshmi P Role of DL alfa-lipoic acid in gentamicin induced nephrotoxicity // Mol. Cell. Biochem, 1995, №1 . – P 11-17.