

Н.Б. Губергриц
Н.В. Беляева

Донецкий национальный
медицинский университет

УДК 616.153.915-008.61-085.355-036.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ЛИПИДНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Резюме

В статье изложены современные представления о липидном дистресс-синдроме, его патогенезе, органах-мишенях. Проанализированы терапевтические возможности препарата липоевой кислоты – Диалипона. Авторы представили также результаты собственного исследования эффективности Диалипона у больных с липидным дистресс-синдромом, включающим неалкогольный стеатогепатит, стеатопанкреатит, атеросклероз, ожирение.

Ключевые слова

Липидный дистресс-синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы, дислипотеинемия, органы-мишени, Диалипон®.

Липидный дистресс-синдром (ЛДС) — системная патологическая реакция организма на основе нарушений липидного обмена в виде патобиохимических и патоморфологических процессов, выходящих за рамки органа-мишени, способствующая возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний [17, 18].

Понятие «стресс» определил физиолог Ганс Селие. Стресс — это общая реакция организма на различные внешние раздражители, сопровождающаяся выбросом в кровь биологически активных веществ. В зависимости от реакции организма различают эустресс — нормальный физиологический ответ, направленный на сохранение жизни, и патологическую реакцию на раздражители — дистресс, сопровождающийся не только гиперергическим поступлением в плазму крови избыточного количества биологически активных веществ, но и появлением новых патологических компонентов, способствующих возникновению или прогрессированию патологических состояний (заболеваний) [18, 4, 15]. При дистресс-синдроме в системный дисметаболический процесс вовлекается весь организм. Тяжесть состояния пациента обусловлена общими нарушениями и нарушениями функций конкретных органов-мишеней. Органами-мишенями при ЛДС являются артерии, печень, поджелудочная железа (ПЖ), желчный пузырь, внепеченочные желчные пути, кишечник, матка, ЛОР-органы, кожа. Соответственно, при ЛДС развиваются атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и ПЖ, холестероз

желчного пузыря, билиарных сфинктеров (сфинктера Одди), липоматоз илеоцекального клапана, миома матки, ангиогенные кохлео-вестибулярные расстройства, ксантомы и ксантелазмы [17, 18, 25, 4, 15, 26, 23].

ЛДС формируется на фоне нарушений липидного метаболизма — гипер- и/или дислипотеинемии. Липидный состав крови всегда изменен на фоне микробиологических нарушений в кишечнике. Микроорганизмы пищеварительного тракта вмешиваются в холестериновый метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток хозяина, участвующие в рециркуляции желчных кислот и синтезирующие эндогенный холестерин. Усиленное размножение бактерий в тонкой кишке приводит к повышенной деконъюгации связанных желчных кислот и образованию их токсичных эндогенных солей, нарушающих микроциркуляцию в стенке кишки и увеличивающих всасывание практически всего пула желчных кислот с последующим их поступлением в печень. Уменьшается синтез желчных кислот в гепатоцитах, повышается содержание холестерина в плазме крови в связи с отсутствием потребностей для его использования в синтезе желчных кислот. Нарушается природный механизм холестеринового гомеостаза — энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, формируется дислипотеинемия. При нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот и синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке в печень с кровью поступает повы-

шенное количество эндотоксина грамотрицательной микрофлоры. В результате происходит депрессия ретикулоэндотелиальной системы печени, активизация ряда цитокиновых каскадов, перекисного окисления липидов, подавление антиоксидантной защиты организма. Создаются дисметаболические условия для реализации холестериновой агрессии в органах-мишенях и формирования ЛДС [17, 18, 25, 4, 15, 19].

Лечение ЛДС должно включать ряд направлений (рис. 1). Как видно из алгоритма, приведенного на рис. 1 лечение ЛДС включает хирургическую блокаду энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Обычно применяют операцию парциального илеошунтирования [24, 22].



Рисунок 1. Алгоритм лечения ЛДС (по В.А. Петухову, 2003 [3] с изменениями и дополнениями Н.Б. Губергриц)

Консервативная блокада подразумевает применение вазелин-пектиновой эмульсии ФИШант-С. В тонкой кишке под воздействием температуры тела эмульсия распадается на вазелиновое масло и пектин. Вазелиновое масло, образуя слой на слизистой подвздошной кишки, временно блокирует обратное всасывание желчных кислот (на 24-26 часов), прерывая их энтерогепатическую циркуляцию. Эффект ФИШант-С по эффективности сходен с илеошунтированием и статинами [12, 18, 22]. Для коррекции кишечного дисбиоза, мальассимиляции нутриентов в алгоритм лечения введены Дуфалак и Креон [19]. При абдоминальной боли показан Дуспаталин.

Так как одним из наиболее выраженных поражений органов-мишеней является неалкогольная жировая болезнь печени и ПЖ, то больным показаны гепатопротекторы, обладающие способностью уменьшать выраженность жировой дистрофии органов и имеющие антиоксидантные свойства. Учитывая, что при ЛДС развивается липидная инфильтрация целого ряда органов-мишеней (см. выше), оптимальным является назначение препарата, который способен оптимизировать липидный, углеводный, энергетический обмен не только в печени и ПЖ, но во всем

организме. Таким препаратом является Диалипон® (α-липоевая кислота).

α-липоевая кислота или 1,2-дителиолан-3-пентановая кислота — это дителиоловое соединение естественного происхождения, которое синтезируется из октановой кислоты ферментами в митохондриях. α-липоевая кислота существует в виде право- и левовращающей формы. Однако, только правовращающая изоформа является важным кофактором в биологических системах [1].

Бактериолог I.C. Gunsalus открыл липоевую (тиоктовую) кислоту в 1948 г. При исследовании аэробных бактерий было отмечено прекращение их роста в отсутствие пируват-оксидантного фактора (липоевой кислоты). L. Reed выделил липоевую кислоту в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени в 1951 г. D.J. O’Kane et al. в 1952 г. расшифровали химическую формулу α-липоевой кислоты. Первое сообщение о терапевтическом применении липоевой кислоты сделал С. Rauch на международном симпозиуме в Токио в 1955г. — отмечена эффективность в лечении заболеваний печени, печеночной комы, интоксикаций, в т.ч. алкогольной [8, 27, 11].

Биосинтез липоевой кислоты de novo обеспечивает потребности организма в ней как в коферменте, биосинтез может осуществляться бактериями, растениями, высшими организмами, основным источником среди продуктов питания являются постное мясо, сердце, почки, печень и, в меньшей степени, фрукты и овощи [1].

Фармакокинетика липоевой кислоты имеет ряд особенностей. Период полувыведения — 30 мин., общий клиренс в плазме — 10-15 мл/мин./кг. После 30-минутной инфузии 600 мг α-липоевой кислоты ее содержание в плазме составляет приблизительно 20 мкг/мл; при пероральном приеме она быстро и почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. 93-97% α-липоевой кислоты выводится почками в виде метаболитов. Биотрансформация происходит в печени путем окислительного сокращения боковой цепи и/или путем S-метилования соответствующих тиолов. α-липоевая кислота несовместима с растворами глюкозы, Рингера, с комплексами ионов металлов; с молекулами глюкозы образует труднорастворимые комплексные соединения [13].

α-липоевая кислота действует как коэнзим в мультиэнзимных комплексах митохондрий [13, 3].

Реакционная способность липоевой кислоты преимущественно обусловлено ее дителиоловым кольцом. Окисленная и восстановленная (дигидролипоевая кислота — ДГЛК) формы образуют мощную окислительно-восстановительную пару. Доказано, что обе формы способны связывать активные радикалы кислорода [1, 3].

Механизм антиоксидантного действия липое-

вой и дигидролипоевой кислоты состоит в следующем [8, 13, 3]:

- восстановленная форма ДГЛК служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона);
- в условиях массивного окисления мембран ДГЛК осуществляет рецикл витамина Е при его истощении;

- α -липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови;

- α -липоевая кислота через восстановление в ДГЛК обеспечивает постоянное уменьшение содержания внеклеточного цистеина и повышение внутриклеточного цистеина, являющегося составной частью глутатиона;

- дигидролипоат вызывает также снижение внутриклеточной концентрации Fe^{2+} , предотвращая его участие в перекисном окислении липидов;

- α -липоевая кислота и ДГЛК захватывают свободные радикалы: эффективно нейтрализуют пероксильный и гидроксильный радикалы, а также радикал кислорода;

- α -липоевая кислота образует комплексы с марганцем, цинком, кадмием, свинцом, кобальтом, никелем и железом; выводит из тканей ртуть, медь и мышьяк [30, 27];

- α -липоевая кислота обладает положительным липотропным действием, облегчая перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки КоА;

- сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, предотвращая развитие атеросклероза; мобилизует жир из жирового депо с последующей его утилизацией в энергетическом обмене [13, 1, 3].

Липоевая кислота принимает прямое участие в углеводном обмене, а именно, в аэробном метаболизме продукта гликолиза – пирувата; является коферментом в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот в цикле Кребса, облегчая превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней; способствует ликвидации метаболического ацидоза; регулирует синтез глюкозы в печени; усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов, повышает активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы; тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза [13, 1, 3].

Препараты липоевой кислоты, в частности, Диалипон® обладают выраженным нейропротекторным эффектом: уменьшают перекисное окисление липидов в периферических нервах и улучшают эндоневральный кровоток, что приводит к увеличению скорости проведения нервно-

го импульса, нормализации уровня глутатиона в нервах. Липоевая кислота стимулирует рост аксонов и их разветвлений, а также новых нервных волокон. Обладая положительным липотропным действием, липоевая кислота облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки КоА [13, 1, 27, 11].

Для клинической практики очень важны энергетические свойства липоевой кислоты. Она способствует стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечной ткани независимо от действия инсулина; увеличивает содержание макроэргических соединений в скелетных мышцах; корригирует нарушенный метаболизм железа и меди [1, 3].

Иммуотропное действие липоевой кислоты состоит в том, что она способствует нормализации клеточного иммунитета, увеличивая недостаточное содержание всех субпопуляций Т-лимфоцитов; снижает повышенное содержание интерлейкина-1 и тумор-некротизирующего фактора α ; регулирует активность естественных киллеров [1, 3].

Препараты липоевой кислоты нашли широкое применение в гастроэнтерологии и, особенно, в гепатологии. Это обусловлено тем, что липоевая кислота участвует в энергообеспечении клетки и предотвращает развитие кетоацидоза, оказывает липотропное, радиопротекторное и антиоксидантное действие, подавляет синтез NO гепатоцитами, связывает металлы [3, 27, 11].

Д.В. Дмитриев с соавт. (2009) продемонстрировали эффективность Диалипона в лечении токсического гепатита у детей. Было показано, что при включении препарата в комплексную терапию, достоверно более выражено снижаются АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, уменьшаются клинические проявления [16].

Липоевая кислота оказалась эффективной и при алкогольном поражении печени. Обычно при этой патологии используют низкие дозы α -липоевой кислоты (до 300 мг/сут.), но даже при таких дозах она эффективна на всех стадиях алкогольной болезни печени. Доказана безопасность более высоких доз (до 1200 мг/сут.). По данным Ю.А. Кравчука с соавт. (2004), лечение 61 пациента с алкогольным гепатитом α -липоевой кислотой в дозе 600 мг/сут. способствовало снижению выраженности жировой дистрофии печени и индекса гистологической активности [10]. Показано, что α -липоевая кислота и препараты эссенциальных фосфолипидов обладают синергизмом при алкогольных поражениях печени [6].

Липоевая кислота эффективна и при вирусных гепатитах, в частности, при хроническом вирусном гепатите С [21, 5]. Применение тройной антиоксидантной схемы (α -липоевая кислота, силимарин, селен) представляет собой недорогой и

безопасный метод лечения неответчиков при гепатите С, способствует торможению фиброза, прогрессирования цирроза печени, снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы [29]. Применение α -липоевой кислоты считают терапией 1-й линии при хронических гепатитах В и С в случае противопоказаний или неэффективности противовирусной терапии [31].

Опыт лечения липоевой кислотой неалкогольной жировой болезни печени опубликован С.Д. Подымовой (2005) [20]. Она показала, что α -липоевая кислота *per os* в дозе 300 мг 3 раза в день способствует уменьшению выраженности и исчезновению астенического, диспептического синдромов у подавляющей части больных. У половины больных уменьшаются размеры печени. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей со снижением ферментов цитолиза и холестаза, холестерина у большинства больных: активность АЛТ снизилась в среднем в 1,68 раза; АСТ — в 1,60 раза. Автор считает, что, по-видимому, у больных со значительной давностью заболевания для снижения ферментов цитолиза и холестаза до нормы требуется предварительное внутривенное введение α -липоевой кислоты. Побочных эффектов и осложнений при применении препарата не отмечено.

α -липоевая кислота эффективна и при тяжелых заболеваниях печени, в частности, при циррозах. Она, снижая содержание аммиака в крови, уменьшает проявления печеночной энцефалопатии у больных с гипераммониемией, обусловленной портокавальными анастомозами. Положительный терапевтический эффект у больных с циррозом печени отмечен на 4–11-й день приема липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут. Благодаря липофильным свойствам она может легко проникать через гематоэнцефалический барьер и нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов в центральной нервной системе [7].

В экспериментах на животных было показано, что α -липоевая кислота и ДГЛК предотвращают гибель нейронов при экспериментальной ишемии печени и последующей реперфузии (это объясняется тем, что α -липоевая кислота значительно повышает концентрацию глутатиона в нервной ткани, тем самым защищая нейроны от токсичных перекисей) [7, 3].

Липоевую кислоту применяют также при лечении холецистита. Одной из ведущих причин осложнений холецистита является функциональные нарушения со стороны печени, особенно у больных с длительным анамнезом, частыми обострениями. Применение α -липоевой кислоты в комплексной предоперационной подготовке и в послеоперационный период способствует более быстрой и выраженной нормализации активности ЛДГ и малеатдегидрогеназы в крови боль-

ных. Предоперационная подготовка с включением липоевой кислоты создает благоприятный фон для раннего оперативного вмешательства, а применение препарата после операции является одной из мер профилактики латентной печеночной недостаточности [3].

α -липоевая кислота показана при панкреатогенном сахарном диабете (повреждение и гибель островковых клеток опосредованы действием провоспалительных цитокинов и оксида азота, поэтому липоевую кислоту целесообразно включать в терапию). При профилактическом введении α -липоевой кислоты значительно снижается продукция оксида азота β -клетками ПЖ. Кроме того, α -липоевая кислота показана при лечении хронического панкреатита на фоне жировой дистрофии ПЖ [2, 3].

Благодаря своему универсальному метаболическому действию липоевая кислота применяется в эндокринологии, неврологии, гастроэнтерологии, гинекологии, акушерстве, венерологии и т.д.

Диалипон® имеет преимущества перед другими препаратами липоевой кислоты:

- лучший профиль безопасности – в качестве стабилизатора используется меглюминовая соль в отличие от этилендиаминовой;
- в качестве дополнительного компонента (растворителя/консерванта) используется полиэтиленгликоль в отличие от пропиленгликоля и бензилового спирта;
- высокое качество – итальянская субстанция, сертификат GMP;
- наиболее приемлемая для пациентов стоимость;
- доказанная эффективность;
- удобство применения – различные формы выпуска и варианты дозировок.

Использование меглюминовой соли в составе препарата Диалипон® имеет принципиальное значение, т.к. этилендиамин токсичен. В частности, через 3–12 мес. после начала работы с этилендиамином у 34% работающих отмечались трудно поддающиеся лечению дерматиты, аллергические риниты и ринофарингиты, приступы бронхиальной астмы (впервые выявленные), головные боли, головокружение, повышенная утомляемость, ослабление памяти и внимания, тремор рук. Описаны многократные случаи смертельного отравления этилендиамином [14].

Побочные реакции при лечении Диалипоном развиваются редко и сводятся к аллергическим проявлениям или к явлениям гипогликемии при быстром введении препарата.

Мы провели собственное исследование.

Цель исследования: оценить эффективность Диалипона в лечении больных с ЛДС при сочетании неалкогольной жировой болезни печени и атеросклероза.

Материалы и методы

Были обследованы 62 больных ЛДС, проявлениями которого были неалкогольный стеатогепатит с минимальной активностью, неалкогольная жировая болезнь ПЖ (хронический стеатопанкреатит), атеросклероз аорты и ее крупных ветвей, а также ожирение I-III степени. Все больные находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении клиники кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета.

Среди обследованных больных было значительно больше женщин (82,3%). Чаще возраст больных был 60-65 лет. Вообще возраст обследованных больных колебался в интервале от 52 до 68 лет.

Обследованы 30 здоровых, пол и возраст которых были сопоставимы с теми же показателями обследованных больных. Так, среди здоровых было 24 (80,0%) женщины и 6 (20,0%) мужчин в возрасте от 58 до 65 лет (контрольная группа).

У всех больных были детально выявлены жалобы, анамнез, проведено объективное, лабораторное и инструментальное обследование.

Всем больным проводили общий анализ крови, биохимическое исследование крови (общий белок, протеинограмма, аминотрансферазы — АЛТ, АСТ, билирубин общий и фракции, щелочная фосфатаза — ЩФ, гамма-глутамилтранспептидаза — ГГТП, холестерин, липопротеиды, глюкоза), общий анализ мочи, копроскопию.

Внешнесекреторная функция ПЖ оценивалась с помощью определения уровней α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи; активности липазы крови; содержания панкреатической эластазы-1 в кале.

Активность α -амилазы и Р-изоамилазы в биологических жидкостях исследовалась на биохимическом анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды) с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия).

Показатели липазы крови определялись кинетическим калориметрическим методом с помощью наборов Sentinell (Италия) на том же биохимическом анализаторе.

Фекальная панкреатическая эластаза-1 определялась с использованием тестовых наборов Schebo на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция).

Остальные биохимические тесты проводились общепринятыми методами, для их оценки использовали общепринятые нормы.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили с помощью аппарата ALOKA-SSD-630. Кроме субъективной оценки сонографической картины ПЖ вычисляли показатель однородности (N) ее ткани, гистографический коэффициент (K_{gst}), учитывали показатель L ультразвуковой гистограммы в области голов-

ки ПЖ [9]. При гистографии печени учитывали только показатели L. Показатели ультразвуковой гистограммы ПЖ у здоровых были следующими: L — $17,3 \pm 0,5$, N — $15,2 \pm 0,05\%$, K_{gst} — $122,4 \pm 12,3$; L в области правой доли печени — $21,6 \pm 0,8$.

Показатели, отражающие состояние внешнесекреторной функции ПЖ, проводились дважды. Ультразвуковая гистография ПЖ также проводилась дважды. Первое исследование выполняли при поступлении больного в клинику (на 2-3 день пребывания больного в стационаре), а второе — после окончания лечения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на компьютере с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись: средняя величина (M), ее ошибка (m). Вероятность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, который обеспечивал возможность (p) не менее чем 95%.

Больные в зависимости от применявшегося лечения были разделены на 2 группы. Больные основной группы — 32 пациента (51,6%) получали препараты базисного лечебного комплекса, который традиционно применяют для лечения соответствующих заболеваний. Кроме того, больным основной группы назначали Диалипон® по 600 мг в/в капельно на физрастворе 1 раз в день в течение 10 дней, а затем по 600 мг 3 раза в день *per os* в течение месяца. Больные группы сравнения — 30 пациентов (48,4%) получали только базисную терапию. В качестве гепатопротектора назначали препарат силимарина.

Результаты

Позитивная динамика болевого синдрома под влиянием лечения была более выражена у больных основной группы. Оказалось, что боли исчезли у 7 (21,8%) больных, уменьшились у 21 (65,6%) больного, остались прежними у 2 (6,3%) больных и усилились у 2 (6,3%) больных. Среди больных группы сравнения боли исчезли у 4 (13,3%) больных, уменьшились у 15 (50,0%) больных, остались прежними у 7 (23,4%) больных и усилились у 4 (13,3%) больных. Т. е., боли исчезали под влиянием основного варианта лечения в 1,6 раза чаще, а уменьшались — в 1,3 раза чаще, чем под влиянием только традиционной терапии хронического панкреатита. В то же время, боли оставались прежними среди больных основной группы в 3,7 раза, а усиливались — в 2,1 раза реже, чем у больных группы сравнения.

Диспептические явления исчезли у 6 (18,8%), уменьшились у 19 (59,4%), остались прежними у 5 (15,6%) и усилились у 2 (6,2%) больных основной группы. Соответствующие показатели среди больных группы сравнения составили соответственно 4 (13,3%), 14 (46,7%), 8 (26,7%) и 4 (13,3%). Т. е., включение Диалипона в комплексную терапию

ЛДС было более эффективным и в отношении влияния на диспептический синдром.

Пальпаторная болезненность исчезла или уменьшилась у 24 (75,0%) больных основной группы и у 16 (53,3%) больных группы сравнения, что также подтверждает целесообразность использования Диалипона при лечении ЛДС.

Улучшение показателей копроскопии было сходным и одинаково выраженным у больных обеих групп. Такой отчетливый и сходный при обоих вариантах терапии результат мы связываем с тем, что пациенты обеих групп получали базисные средства, важнейшим компонентом которых являлись ферментные препараты и, в частности, Креон. Это и способствовало практически ликвидации мальдигестии у всех больных, у которых при поступлении в клинику выявляли стеаторею (у 4 пациентов), амилорею (у 3 пациентов) и креаторею (у 4 пациентов).

При анализе динамики показателей фекальной панкреатической эластазы-1 было выявлено, что у пациентов основной группы по результатам эластазного теста внешнесекреторная функция ПЖ улучшалась под влиянием лечения более отчетливо, чем у больных группы сравнения. Так, если до лечения нормальное содержание эластазы-1 в кале определялось у 8 (25,0%) больных основной группы и у 8 (26,7%) больных группы сравнения, то после лечения эти показатели составили соответственно 12 (37,5%) и 10 (33,3%) больных. После лечения частота встречаемости легкой панкреатической недостаточности составила 37,5% (12 больных) в основной группе и 36,7% (11 больных) в группе сравнения. Частота встречаемости умеренной панкреатической недостаточности составила соответственно 18,7% (6 больных) и 23,3% (7 больных), а частота встречаемости тяжелой панкреатической недостаточности осталась такой же, как и до лечения. В частности, в основную группу вошли 2 больных с показателями фекальной панкреатической эластазы-1 менее 100 мкг/г, что составило 6,3% от всех обследованных пациентов этой группы. После лечения у обоих этих больных результаты эластазного теста остались низкими, т. е. сохранялась тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ. Аналогичная ситуация отмечена и в группе сравнения. В нее также вошли 2 больных с выраженной панкреатической недостаточностью (6,7% случаев от всех больных группы сравнения). После лечения практически такие же низкие показатели сохранились у обоих больных этой группы (рис. 2).

Следовательно, лечение способствовало учащению встречаемости нормальных показателей фекального эластазного теста при использовании обоих вариантов лечения. Однако, в основной группе частота нормальных показателей фекальной панкреатической эластазы-1 после лечения

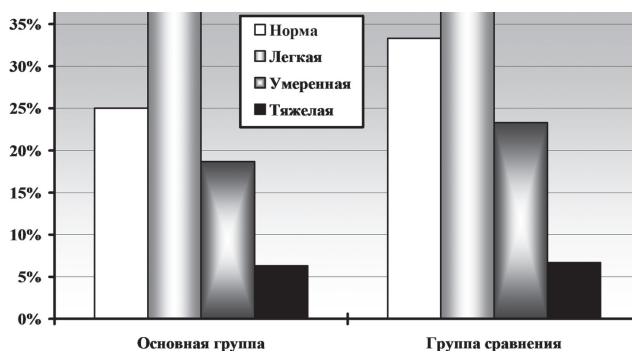


Рисунок 2. Частота различной степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ по результатам исследования фекальной панкреатической эластазы-1 после лечения у больных двух групп

была выше, чем в группе сравнения на 4,2%. Хотя, на первый взгляд, разница не очень значительна, но в основной группе после лечения стало на 4 пациента с нормальными показателями фекальной эластазы-1 больше, чем до лечения, т. е. в 1,5 раза больше. В группе сравнения больных с нормальными данными эластазного теста после лечения стало только на 2 больше, т. е. частота встречаемости нормальной внешнесекреторной функции ПЖ увеличилась только в 1,2 раза. После лечения частота легкой панкреатической недостаточности по данным изучения фекальной панкреатической эластазы-1 в основной группе составила 37,5% (12 больных) и в группе сравнения — 36,7% (11 больных). Уменьшение частоты встречаемости легкой недостаточности ПЖ под влиянием лечения произошло в обеих группах за счет того, что у 4 больных основной группы и у 2 больных группы сравнения удалось достичь нормализации данных эластазного теста, т. е. частота такой нормализации в основной группе наблюдалась в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Умеренная панкреатическая недостаточность встречалась отчетливо реже после лечения с использованием Диалипона — в 18,7% случаев (у 6 больных основной группы). В группе сравнения после лечения умеренная недостаточность ПЖ встречалась в 23,3% случаев (у 7 больных). Т. е. при наличии исходно умеренного снижения внешнесекреторной функции ПЖ динамика этой функции была выражена меньше по сравнению с динамикой легкой панкреатической недостаточности. По нашим данным, динамика от умеренной до легкой панкреатической недостаточности под влиянием терапии наблюдалась у 3 больных основной группы и только у 1 больного группы сравнения. В результате частота умеренного снижения внешней секреции ПЖ после лечения среди больных группы сравнения была в 1,2 раза выше, чем в основной группе. В итоге, нормальные показатели эластазного теста и легкое их сни-

жение после лечения выявлялись у 75,0% больных основной группы и реже – у 70,0% больных группы сравнения. Частота умеренной и тяжелой панкреатической недостаточности после лечения, напротив, была выше в группе сравнения – у 30,0%, а в основной группе – у 25,0% больных. Следует отметить, что по данным литературы результаты исследования фекальной панкреатической эластазы-1 довольно инертны [2] и все же нам удалось достичь их улучшения, особенно в основной группе. Мы объясняем такую положительную динамику эффективным лечением стеатопанкреатита, что и способствовало улучшению функционального состояния ПЖ.

Динамика результатов беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ под влиянием лечения представлена в табл. 1. У больных обеих групп достоверного снижения активности α -амилазы крови и мочи, Р-изоамилазы крови, липазы крови в процессе лечения не наступало, т. к. и при поступлении в клинику эти показатели не были существенно повышены.

Преимущества основного варианта лечения были выявлены в отношении динамики активности Р-изоамилазы мочи (табл. 1). Причем, в обеих группах показатель достоверно уменьшился. Однако, в основной группе была достигнута активность этого фермента существенно более низкая, чем в группе сравнения.

После лечения среди больных основной группы только у 1 (3,1%) пациента сохранилось увеличение головки ПЖ, тогда как среди больных группы сравнения было 3 (10,0%) таких пациента, т. е. в 3,2 раза больше.

Неоднородная структура ПЖ после лечения определялась у 28 (87,5%) больных основной группы и у 29 (96,7%) больных группы сравнения.

Повышение экзогенности ткани ПЖ сохранилось после лечения у всех больных, которые имели этот симптом при поступлении в клинику. Понижение экзогенности ПЖ после проведенной терапии выявлено у 2 (6,2%) больных основной группы и у 3 (10,0%) больных группы сравнения. Нормальная экзогенность ПЖ стала выявляться чаще, чем до лечения, причем в основной груп-

пе после проведенной терапии этот признак имел место у 5 (15,6%) больных основной группы и у 4 (13,3%) больных группы сравнения.

Нечеткость контуров ПЖ и их неровность выявлялись соответственно у 17 (53,1%) и 18 (56,3%) больных основной группы. В группе сравнения эти симптомы после лечения встречались несколько чаще: соответственно у 19 (63,3%) и 21 (70,0%) больных.

Кальцинаты и кальцификаты ПЖ, ее псевдокисты, расширение вирсунгова протока сохранялись и после лечения у всех больных, которые имели их при поступлении в клинику. Частота этих сонографических симптомов распределялась равномерно среди больных обеих групп.

При анализе показателей ультразвуковой гистогграфии ПЖ оказалось, что показатель L после лечения достоверно ниже в основной группе – $19,8 \pm 0,6$. В группе сравнения динамика показателя L не была достоверной. Мы считаем очень важной существенную динамику показателя L в основной группе, т. к. исходное повышение этого индекса свидетельствовало об избыточном количестве жира в ткани ПЖ. Показатель N достоверно повысился в обеих группах, причем существенной разницы между результатами после лечения в зависимости от варианта терапии выявлено не было. K_{gst} существенно увеличился у больных обеих групп, но было достигнуто достоверное различие между этим показателем после лечения в зависимости от того, включали ли в терапию Диалипон®. Так, в основной группе после лечения K_{gst} составил $98,6 \pm 5,9$, а в группе сравнения – $69,2 \pm 5,3$ ($p < 0,05$). Показатель L в области правой доли печени у больных основной группы достоверно снизился до $23,4 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), а у больных группы сравнения практически не изменился ($25,7 \pm 0,7$). Мы расцениваем такие результаты гистогграфии печени как уменьшение количества жира в ней под влиянием лечения Диалипоном при отсутствии существенной динамики в этом отношении при назначении только базисной терапии.

Лечение больных основной группы имело преимущества не только в отношении коррекции функционального состояния ПЖ, но и отно-

Таблица 1. Влияние лечения на результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Основная группа (n = 32)		Группа сравнения (n = 30)		Контрольная группа (n=30)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
α -амилаза крови, мккат/л	$2,39 \pm 0,41$	$1,97 \pm 0,47$	$4,42 \pm 0,37$	$2,03 \pm 0,44$	$1,16 \pm 0,45$
Р-изоамилаза крови, мккат/л	$1,38 \pm 0,21$	$1,07 \pm 0,14$	$1,35 \pm 0,19$	$1,14 \pm 0,18$	$0,71 \pm 0,12$
α -амилаза мочи, мккат/л	$6,24 \pm 0,76$	$5,53 \pm 0,68$	$6,31 \pm 0,69$	$5,69 \pm 0,71$	$5,08 \pm 0,68$
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	$6,15 \pm 0,37$	$3,04 \pm 0,34^{**}$	$6,13 \pm 0,41$	$4,49 \pm 0,33^*$	$3,09 \pm 0,42$
Липаза крови, Ед/л	$41,0 \pm 8,0$	$34,0 \pm 7,0$	$42,0 \pm 7,0$	$36,0 \pm 6,0$	$24,0 \pm 8,0$

Примечание: * — разница между показателями до и после лечения достоверна;

** — разница показателей двух групп достоверна ($p < 0,05$)

Таблиця 2. Динаміка функціонального стану печінки у обстежених хворих під впливом лікування

Показатели	Основная группа (n=32)		Группа сравнения (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	58,2±4,9	62,6±6,4	57,4±5,2	61,3±5,8
Альбумины, %	46,1±1,5	53,1±1,6*	47,5±1,3	49,6±2,1
Глобулины, %:				
α ₁	2,4±0,6	2,6±0,3	2,2±0,5	2,4±0,6
α ₂	7,5±0,5	8,1±0,6	6,9±0,6	7,5±0,4
β	12,1±1,4	14,3±1,6	12,3±1,1	13,6±1,8
γ	31,8±1,3	22,9±1,7*	31,4±1,9	27,1±1,4
Общий билирубин, мкмоль/л	31,2±2,2	16,8±2,7*	30,4±2,8	19,4±2,3*
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,4±0,2	3,1±0,4*	7,3±0,4	3,6±0,3*
АЛТ, Ед/л	82,7±2,4	38,3±2,7*	81,2±2,7	41,4±2,3*
АСТ, Ед/л	78,4±2,3	34,2±2,6*	75,8±2,9	36,5±2,8*
ЩФ, Ед/л	273,7±8,4	244,6±8,1	265,1±9,7	247,2±7,4
ГГТП, Ед/л	82,3±3,9	58,3±3,7*	82,9±3,5	70,5±2,9

Примечание: * — разница между показателями до и после лечения достоверна

Таблиця 3. Результати впливу лікування на ліпідний профіль крові у обстежених хворих

Показатели	Основная группа (n=32)		Группа сравнения (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общие липиды, г/л	9,7±0,7	6,1±0,7*	9,6±1,1	7,8±0,5
Общий холестерин, ммоль/л	11,8±1,1	5,3±1,4*	12,4±1,2	8,4±1,7
Триглицериды, ммоль/л	2,87±0,17	1,68±0,23*	2,81±0,28	2,47±0,19
α-холестерин, ммоль/л	1,06±0,13	1,76±0,11*	1,09±0,09	1,71±0,07*
ЛПНП, %	54,9±1,3	47,6±1,5*	53,2±1,1	49,4±1,6
ЛПОНП, %	33,9±1,4	27,1±1,3*	34,2±1,3	32,6±1,6
ЛПВП, %	16,4±0,9	20,3±1,7	16,1±0,7	18,3±1,9
Индекс атерогенности	7,45±0,63	4,35±0,74*	7,41±0,82	7,08±0,69

Примечание: * — разница между показателями до и после лечения достоверна

сительно функціонального стану печінки. Так, достовірне зниження АЛТ, АСТ досягнуто під впливом обоих варіантів лікування. Однак, суттєве зменшення показателів ГГТП спостерігалося тільки у хворих основної групи (табл. 2). Активність ЩФ крові достовірно не змінювалася у хворих обоих груп. Можливо, це об'яснюється збереженням холестаза в результаті папілостенозу, який нерідко являється одним із компонентів ЛДС при наявності в жовчному бульбурі бiliarного сладжа. В той же час, показателі загального і прямого бiлірубiна крові нормалізувалися під впливом обоих варіантів лікування, рівень загального білка крові зберігався нормальним. Показателі альбумінів і γ-глобулінів крові достовірно покращилися тільки у хворих основної групи (табл. 2). У хворих, які в доповнення до базисної терапії отримували Діаліпон®, після лікування порівняно з першим обстеженням виявлено достовірне зниження показателів загальних ліпідів, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНП), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПОНП) крові, а також

суттєве підвищення рівня α-холестерину крові. Єдиний показателі ліпидограми, який не змінився достовірно у хворих основної групи, – ліпопротеїди високої щільності (ЛПВП), хоча і з'явилася несуттєва спрямованість до збільшення. Індекс атерогенності в основній групі під впливом терапії знизився достовірно (табл. 3).

В групі порівняння достовірної динаміки вдалося досягти тільки в стосно збільшення вмісту α-холестерину крові (табл. 3). При цьому варто врахувати, що хворі дотримувалися дієти, не приймали алкоголь. Слідовательно, базисна терапія недостатньо ефективна в стосно впливу на ліпідний спектр крові.

Выводы

Лікування ЛДС з використанням Діаліпона має суттєві переваги порівняно з загальноприйнятою терапією стосно впливу на клінічні прояви поєднаної патології, на функціональний стан і структурні зміни ПЖ, печінки, ліпідний профіль крові.

Література

1. Альфа-липоевая кислота как пищевая добавка: молекулярные механизмы действия и терапевтический потенциал / K.P. Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith et al. // *Therapia*. – 2010. – № 4. – С. 40-50.
2. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин // Донецк : Лебедь, 2011. – 464 с.
3. Дегтярева И.И. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в гепатологии: метод. рекомендации / И.И. Дегтярева, М.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Укр. воен.-мед. акад. – К., 2003. – 12 с.
4. Долженко М.Н. Липидный дистресс-синдром или Новое – это хорошо забытое старое? / М.Н. Долженко // Мистецтво лікування. – 2006. – № 7. – С. 28-31.
5. Застосування препарату «Берлітійон» при хронічному вірусному гепатиті С: інформ. Лист про нововведення в системі охорони здоров'я / А.Д. Вовк та ін. // Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 1986. – № 119. – 4 с.
6. Звягинцева Т.Д. Альфа-липоевая кислота и эссенциальные фосфолипиды: синергизм при алкогольных поражениях печени / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Харьков. мед. акад. последиплом. обр. – Харьков, [б.г.] – 11 с.
7. Карлович Т.И. Альфа-липоевая кислота в гепатологии / Т.И. Карлович, Л.Ю. Ильченко // Трудный пациент. – 2008. – № 11. – С. 12-14.
8. Карлович Т.И. Альфа-липоевая кислота в гепатологии / Т.И. Карлович, Л.Ю. Ильченко // Здоров'я України. – 2009. – № 21/1. – С. 28-29.
9. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н.Б. Губергриц, Н.Е. Барина, В.В. Беляев и др. // Мед. визуализация. – 2002. – № 1. – С. 48-58.
10. Лабораторно-инструментальные и патоморфологические параллели при алкогольном гепатите на фоне комплексной терапии с использованием тиоктовой (α-липоевой) кислоты / Ю.А. Кравчук, С.Н. Мехтиев, Ю.П. Успенский и др. // Клини. мед. – 2004. – № 82. – С. 55-57.
11. Лечение тиоктовой кислотой. Тиогама: научный обзор. – М.: Медпрактика, 2002. – 19 с.
12. Липидный дистресс-синдром Савельева: результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования / В.А. Петухов, А.И. Крюков, Н.А. Петухова и др. // Трудный пациент. – 2004. – № 4. – С. 3-10.
13. Метаболизм α-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Д. Бустаманте, Д. Лодж, Л. Маркоччи и др. // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 133-141.
14. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / под ред. И.В. Саноцкого // М.: Медицина, 1970. – 343 с.
15. Ойоткинова О.Ш. Липидный дистресс-синдром: миф или реальность? / О.Ш. Ойоткинова // Мед. вестник. – 2011. – № 1-2. – С. 542-543.
16. Опыт применения Диалипона в терапии токсических гепатитов у детей / Д.В. Дмитриев, А.А. Фомин, Л.И. Остапенко и др. // Семейная медицина. – 2009. – № 2. – С. 58-60.
17. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром: метод. рекомендации / В.А. Петухов / Федерал. агентство по здравоохранению и соц. развитию, Рос. гос. мед. ун-т; под ред. В.С. Савельева. – М.: МАКС Пресс, 2006. – 268 с.
18. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения / В.А. Петухов. – М.: ВЕДИ, 2003. – 88 с.
19. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при жировом гепатозе и липидном дистресс-синдроме и их лечение препаратом «Дуфалак» (лактозула) / В.А. Петухов, А.В. Каралкин // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 2. – С. 93-102.
20. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова // М.: Медицина, 2005. – 768 с.
21. Рябоконь Е.В. Применение препарата α-липоевой кислоты (берлитион) в комплексной патогенетической терапии больных хроническим гепатитом С / Е.В. Рябоконь, Д.П. Ипатова // Запорож. гос. мед. ун-т, [б.г.] – 4 с.
22. Савельев В.С. Блокада энтерогепатической циркуляции желчных кислот в лечении хронического постнекротического липогенного панкреатита / В.С. Савельев, В.А. Петухов // Анналы хир. – 2000. – № 2. – С. 24-29.
23. Савельев В.С. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения / В.С. Савельев, В.А. Петухов // Рус. мед. журн. – 2002. – № 9. – С. 56-62.
24. Савельев В.С. Липидный дистресс-синдром в хирургии / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, В.А. Петухов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 6. – С. 604-611.
25. Савельев В.С. Нарушения функций печени при липидном дистресс-синдроме / В.С. Савельев, В.А. Петухов // Гастроэнтерология СПб. – 2003. – № 2-3. – С. 132.
26. Савельев В.С. Холестероз желчного пузыря / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Б.В. Болдин // М.: ВЕДИ, 2002. – 192 с.
27. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогама: научный обзор. – М.: Медпрактика, 2000. – 20 с.
28. Activation of aldose reductase in rat lens and metal-ion chelation by aldose reductase inhibitors and lipoic acid / P. Ou, J. Zadeh, H.J. Tritschler, S. Wolff // Free Rad. Res. – 1996. – Vol. 25. – P. 337-346.
29. Berkson B.M. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha-lipoic acid (thioctic acid), silymarin and selenium – three case histories / B.M. Berkson // Medizinische Klinik. – 1999. – Vol. 94, Suppl. 3. – P. 84-89.
30. Effects of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals / Z. Gregus, A.F. Stein, F. Varga, C.D. Klaassen // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1992. – Vol. 114. – P. 88-96.
31. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants / A. Melhem, M. Stern, O. Shibolet et al. // Clin Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 737-742.

THE EFFECTIVENESS OF LIPOIC ACID IN THE TREATMENT OF LIPID DISTRESS SYNDROME

N.B. Gubergits, N.V. Belyaeva

Summary

The current understanding of lipid distress syndrome, its pathogenesis, target organs are described in the article. Therapeutic potential of the lipoic acid drug Dialipon® are also analyzed. The authors have presented the results of their own research on the effectiveness of Dialipon® in patients with lipid distress syndrome, which includes nonalcoholic steatohepatitis, steatopancreatitis, atherosclerosis, obesity.

Keywords

Lipid distress syndrome, nonalcoholic fatty liver and pancreas disease, dislipoproteinemia, target organs, Dialipon®.