

# **Ефективність альфа-ліпону при лікуванні хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, та його вплив на показники ліпопероксидації**

*Трофименко О.М.*

Луганський державний медичний університет

## **Вступ**

Згідно даних клініко-епідеміологічних досліджень, захворюваність на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВШ) як в Україні, так і в інших країнах СНД, за останні 10–15 років суттєво збільшилася, при цьому поряд з хворобами вірусного генезу, а також алкогольними ураженнями печінки, за останні десятиріччя підвищилася кількість хворих на стеатоз печінки (СП) [11, 12]. Клінічний досвід показує, що СП досить часто сполучається з іншою хронічною патологією гепатобіліарної системи, зокрема з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) [4, 7, 11, 18]. У патогенетичному плані розвиток СП в теперішній час пов'язують, поперед усього, з виникненням розладів метаболічного гомеостазу, в розвитку яких суттєве значення займає активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [6, 16, 17]. У той же час посилення активності ліпопероксидації характерно також для хворих з хронічною патологією ЖВШ [3, 6, 13]. Виходячи з цього, можна вважати, що при лікуванні такої сполученої патології доцільно до лікувального комплексу включати препарати гепатозахисної та антиоксидантної дії. Нашу увагу привернула можливість застосування в комплексі патогенетичного лікування хворих на СП, поєднаний з ХНХ, сучасного препарату з гепатопротекторними та антиоксидантними властивостями альфа-ліпону [1].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася у зв'язку з реалізацією комплексної науково-дослідницької роботи (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості стеатогепатиту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, лікування та реабілітація» (№ держреєстрації 0109U007769).

**Метою роботи** було вивчення впливу альфа-ліпону на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на СП, поєднаний з ХНХ.

## **Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням було 86 хворих зі встановленим експертним шляхом діагнозом СП, поєднаний з ХНХ. Вік обстежених пацієнтів складав від 23 до 50 років, з них чоловіків було 32 (47,8%), жінок — 35 (52,2%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи — основну (44 особи) та групу зіставлення (42 хворих), що були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу СП і ХНХ.

Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування СП, поєднаного з ХНХ, у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.), а саме: гепатозахисні препарати (сенеціале Н, карст або сілібор), спазмолітики, антигістамінні засоби, ферментні препарати, за показами — фізіотерапевтичні процедури. Крім того, хворі основної групи додатково отримували альфа-ліпон по 0,6 г (2 таблетки) одноразово вранці протягом 2–3 місяців поспіль.

Альфа-ліпон зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA4766/01/01 та дозволений для клінічного застосування (Наказ МОЗ України від 20.07.06 р., № 499) [1]. Альфа-ліпон — це препарат альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти, яка володіє антиоксидантним, антитоксичним, гепатопротекторним ефектами, підвищує стійкість

кліток до гіпоксії, грає важливу роль в розщеплюванні білків, вуглеводів, ліпідів, окисленні жирних кислот, а також позитивно впливає на швидкість основного обміну [1, 10].

Лабораторні дослідження при виконанні роботи включали клінічний аналіз крові і сечі [15]. Інтенсивність пероксидації ліпідів оцінювали за вмістом у крові хворих кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) [2] та проміжних речовин — дієнових кон'югатів (ДК) [5], рівень яких вивчали спектрофотометрично, а також за показником перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Біохімічні показники, які характеризують активність ПОЛ, вивчали в динаміці: до початку лікування та після його завершення та оцінювали в комплексі з клінічними даними.

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм [8]. При цьому обов'язково враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях ефективності лікарських препаратів [9].

### Отримані результати та їх обговорення

До початку лікування у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, мали місце скарги на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, підвищену втомлюваність, дративлівість, емоційну лабільність, тяжкість або біль в правому підребер'ї, при об'єктивному дослідженні було відмічено наявність субіктеричності або блакитності склер, обкладеність язика брудним білим або жовтуватим нальотом, при фізикальному обстеженні — гепатомегалія, помірна чутливість печінкового краю при пальпації, позитивні симптоми Мерфі та Ортнера. При сонографічному обстеженні у хворих, які були під наглядом, були виявлені луноознаки стеатозу — збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, розмитий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки, а також потовщення стінок жовчного міхура більш 4 мм, у частини пацієнтів — деформація міхура спайками або перетяжками, наявність в порожнині міхура концентрованої жовчі.

При біохімічному обстеженні, що характеризує функціональний стан печінки, у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, було виявлено помірне збільшення рівня у сироватці крові загального білірубіну (в межах 21,5–25,5 мкмоль/л), підвищення вмісту у крові фракції прямого (зв'язаного) білірубіну у межах 5,2–7,8 мкмоль/л, підвищення активності АлАТ в межах 0,8–1,7 моль/год-л та АсАТ в межах 0,7–1,3 ммоль/год-л, показник тимолової проби був збільшений в межах 6–8 од. Таким чином, у обстежених хворих мали місце порушення з боку так званих функціональних проб печінки, тобто біохімічні ознаки загострення хронічного патологічного процесу у печінковій паренхимі.

При проведенні спеціальних біохімічних досліджень до початку лікування у обстежених хворих на СП, поєднаний з ХНХ, відмічалася наявність однотипових порушень біохімічних показників, що характеризують стан процесів ПОЛ, а саме — підвищення концентрації метаболітів ліпопероксидації — як МДА, так і ДК в крові (табл. 1).

**Таблиця 1. Показники ПОЛ у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, до початку лікування (M±m)**

Вивчені показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=42)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	7,5±0,18**	7,4±0,2**	>0,1
ДК (мкмоль/л)	9,2±0,2	18,6±0,6**	18,3±0,5**	>0,05
ПГЕ, %	3,5±0,2	9,2±0,3***	9,1±0,3***	>0,1

Примітки: в табл. 1, 2 достовірність відмінності по відношенню до показника норми: \* — при  $P < 0,05$ , \*\* — при  $P < 0,01$ , \*\*\* — при  $P < 0,001$ ; стовпчик P — достовірність відмінності між показниками основної групи і групи зіставлення.

В цілому концентрація кінцевого продукту ПОЛ — МДА в основній групі в цей період дослідження була в середньому в 2,14 рази вище за норму ( $P < 0,01$ ), в групі зіставлення — в 2,11 рази ( $P < 0,01$ ). Вміст в крові хворих основної групи проміжних продуктів ПОЛ — ДК був підвищений в середньому в 2,0 рази щодо норми ( $P < 0,01$ ), в групі зіставлення — в 1,98 рази ( $P < 0,01$ ). Показник ПГЕ в основній групі хворих на СП, поєднаний з ХНХ, складав до початку лікування  $9,2 \pm 0,3\%$ , тобто був збільшений в середньому в 2,63 рази щодо норми ( $P < 0,001$ ). У групі зіставлення рівень ПГЕ до початку лікування складав  $9,1 \pm 0,3\%$ , тобто був підвищений в 2,6 рази стосовно норми ( $P < 0,001$ ). Достовірних відмінностей між показниками ліпопероксидації в основній групі і групі зіставлення не знайдено ( $P > 0,1$ ), що свідчило про їхню однотиповість.

При повторному обстеженні після завершення курсу лікування було встановлено, що майже у всіх хворих основної групи концентрація продуктів ПОЛ в сироватці — МДА і ДК під впливом альфа-ліпону суттєво знижалася та досягала верхньої межі норми. В групі зіставлення, не дивлячись на певну позитивну динаміку даних показників, їх рівень знижався менш суттєво та залишався вірогідно вище за норму і в осіб основної групи, що свідчило про збереження підвищеного активності процесів ліпопероксидації (табл. 2).

**Таблиця 2. Показники ПОЛ у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, після завершення лікування (M±m)**

Вивчені показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=42)	
МДА (мкмоль/л)	$3,5 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,15$	$5,7 \pm 0,18^*$	$< 0,05$
ДК (мкмоль/л)	$9,2 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,25$	$14,0 \pm 0,3^*$	$< 0,05$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,24^{**}$	$< 0,01$

Дійсно, концентрація МДА в крові в цей період у хворих групи зіставлення була в середньому в 1,63 рази вище за норму ( $P < 0,01$ ) і в 1,58 рази вище, ніж в основній групі, пацієнти якої отримували ентобан ( $P < 0,05$ ). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації — ДК в крові хворих групи зіставлення в цей період обстеження був в середньому в 1,52 рази вище за норму ( $P < 0,01$ ) і в 1,5 рази — вище концентрації ДК в крові хворих основної групи ( $P < 0,05$ ). Показник ПГЕ в основній групі знизився до верхньої межі норми, а у хворих з групи зіставлення складав на вказаний момент обстеження  $7,6 \pm 0,24\%$ , що в 2,1 рази вище за норму ( $3,5 \pm 0,2$ ;  $P < 0,01$ ) і відповідно в 2 рази вище стосовно аналогічний показник в основній групі.

В клінічному плані в основній групі хворих на СП, поєднаний з ХНХ, яка в комплексі лікування додатково отримувала метаболічно активний препарат альфа-ліпон, відмічалось прискоренням зникнення клінічної симптоматики ураження гепатобіліарної системи та нормалізація загального стану обстежених пацієнтів. Поряд з прискоренням ліквідації клінічної симптоматики загострення захворювання, у хворих основної групи, яка отримувала альфа-ліпон, відмічено позитивний вплив даного препарату на біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки. У пацієнтів групи зіставлення на момент завершення лікування у 13 осіб (30,9%) мали місце залишкові явища загострення СП, поєднаного з ХНХ, у вигляді збереження астеничного або астено-невротичного синдрому, наявності дискомфорту у правому підребер'ї,

гіркоти у роті, помірної гепатомегалії, що потребує проведення в них у подальшому заходів медичної реабілітації.

Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування альфа-ліпону в комплексному лікуванні хворих на СП, поєднаний з ХНХ, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки сприяє досягненню клінічної ремісії захворювання. Відмічений позитивний вплив альфа-ліпону на показники ПОЛ, що свідчить про патогенетичне значення використання даного препарату. Отримані результати дозволяють вважати, що включення альфа-ліпону до комплексу лікувальних заходів при СП, поєднаному з ХНХ, є клінічно доцільним та перспективним, що дозволяє рекомендувати застосування даного препарату в комплексній терапії хворих із вказаною патологією.

### **Висновки:**

1. До початку лікування у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, мали місце скарги на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, підвищену втомлюваність, дративлівість, емоційну лабільність, тяжкість або біль в правому підребер'ї, при об'єктивному дослідженні було відмічено наявність субіктеричності або блакитності склер, обкладеність язика брудним білим або жовтуватим нальотом, при фізикальному обстеженні — гепатомегалія, помірна чутливість печінкового краю при пальпації, позитивні симптоми Мерфі та Ортнера.  
У всіх хворих з наявністю СП були виявлені сонографічні ознаки стеатозу. При біохімічному обстеженні було виявлено помірне збільшення рівня у сироватці крові загального білірубіну, підвищення вмісту у крові фракції прямого білірубіну, підвищення активності АлАТ та АсАТ, збільшення показника тимолової проби.
2. У хворих на СП, поєднаний з ХНХ, до початку проведення лікування відмічено вірогідне зростання вмісту у крові метаболітів ПОЛ — кінцевого (МДА) — в середньому в 2,12 рази та проміжних (ДК) — в 2,0 рази; інтегральний показник ПГЕ був збільшений в цей період обстеження у середньому в 2,6 рази. Це свідчить про наявність у пацієнтів з наявністю СП, поєданого з ХНХ, ознак активації процесів ліпопероксидації.
3. Застосування альфа-ліпону у лікуванні хворих на СП, поєднаний з ХНХ, сприяло зменшенню та навіть нормалізації вмісту у крові продуктів ПОЛ — як кінцевого (МДА), так і проміжних (ДК), а також інтегрального показника ПГЕ, що свідчить про реалізацію антиоксидантного ефекту даного препарату. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті засоби лікування динаміка вивчених біохімічних показників була суттєво менш виражена. При цьому рівень МДА у сироватці залишався у в середньому в 1,58 рази вище норми, вміст ДК — в 1,5 рази; інтегральний показник ПГЕ на момент завершення лікування перевищував норму в 2,0 рази. В цілому отримані дані свідчать про збереження надмірної активації процесів ліпопероксидації при застосуванні лише загальноприйнятих засобів лікування хворих на СП, поєднаний з ХНХ..
4. Таким чином, використання альфа-ліпону у хворих на СП, поєднаний з ХНХ патогенетично обгрунтовано, клінічно ефективно, що дозволяє вважати перспективним його використання в комплексі лікування хворих з даною коморбідною патологією.

## Література:

1. Альфа-ліпон: інструкція для медичного застосування / Затверджена 20.07.06 р. Наказом МОЗ України № 499.
2. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. — 1988. — № 11. — С. 41–43.
3. Боброннікова Л.Р. Система ПОЛ-АОЗ за коморбідного поєднання хронічного безкам'яного холециститу / Л.Р. Боброннікова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — №2 (40). — С. 14 — 16.
4. Бутов М.А. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция / М.А. Бутов, В.Б. Ардатова, С.В. Шелухина. — Рязань, 2004. — 39 с.
5. Гаврилов Б.В. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабораторное дело. — 1988. — № 2. — С. 60–63.
6. Гріднєв О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є.Гріднєв // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 5 (25). — С. 80–83.
7. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова. — М.: Атмосфера, 2006. — 416 с.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
9. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2002. — 160 с.
10. Лукьянчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию а-липоевой кислоты / В. Д. Лукьянчук, О. Д. Немятых // Журнал практичного лікаря. — 2003. — № 3. — С. 61–64.
11. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В.Ф. Москаленко, Н.В. Харченко, М.В. Голубчиков: зб. наук. праць співр. КМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2000. — Вип. 9, Кн. 4. — С. 5 — 10.
12. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк. — Киев: Здоровья, 2000. — 448 с.
13. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В. В. Скворцов // Гепатология. — 2003. — № 3. — С. 7–13.
14. Ткач С.М. Современные подходы к диагностике и лечению стеатогепатитов / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 6 (38). — С. 25–29.
15. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекоменд. / под ред. Л. Л.Громашевской. — Киев: МЗ Украины, 1990. — 64 с.
16. Фадеенко Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г. Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Український терапевтичний журнал. — 2005. — №1. — С. 100106.
17. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two hits / C.P. Day, O.F. James // Gastroenterology. — 1998. — Vol.114. — P. 842–845.
18. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practic / N. Elshstein// Acta Medico. — 2006. — № 5. — P. 70–73.
19. Трофименко О.М. Ефективність альфа-ліпону при лікуванні хворих на стеатоз печінки поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та

його вплив на показники ліпопероксидації // Український медичний альманах. — 2010. — Т.13, № 3. — С. 197–199.

*Трофименко А.Н.*

**Эффективность альфа-липона при лечении больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и его влияние на показатели липопероксидации**

Изучена эффективность альфа-липона при лечении больных стеатозом печени (СП), сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и его влияние на показатели липопероксидации. Установлено, что применение альфа-липона у больных СП, сочетанным с ХНХ способствует нормализации показателей липопероксидации.

**Ключевые слова:** стеатоз печени, хронический некалькулезный холецистит, липопероксидация, альфа-липон, лечение.

*Trofimenko O.M.*

**Alpha-lipon efficiency at the treatment of the patients with hepatic steatosis combined with chronic uncalculosis cholecystitis and it influence on lipoperoxidation indexes**

Alpha-lipon efficiency at the treatment of the patients with hepatic steatosis (HS) combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) and it influence on lipoperoxidation indexes was studied. It was set that application of alpha-lipon at the patients with HS, combined with CUC provided of normalization of lipoperoxidation indexes.

**Key words:** hepatic steatosis, chronic uncalculosis cholecystitis, lipoperoxidation, alpha-lipon, treatment.