

## ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д-р мед. наук К. Н. КОМПАНИЕЦ

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Рассмотрены возможности применения альфа-липоевой кислоты у больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Назначение таким пациентам препарата эспа-липон способствовало снижению активности перекисидации липидов и повышению активности системы антиоксидативной защиты.**

*Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ишемическая болезнь сердца, эспа-липон.*

Хронический холецистит занимает одно из основных мест среди патологий билиарной системы, составляя 17–19% в структуре заболеваемости [1–3]. По прогнозам экспертов ВОЗ, распространенность заболеваний пищеварительной системы, в том числе и хронического холецистита, в ближайшие 15–20 лет возрастет до 30–50% [3–5]. В развитии и прогрессировании сочетанной патологии билиарной и сердечно-сосудистой систем, по данным ряда авторов, лежат общие патогенетические механизмы [2, 6]. Расстройств кровообращения, развивающиеся на фоне атеросклеротического поражения артерий желчного пузыря, играют важную роль в патогенезе хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) [7]. У больных ХНХ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) в терапии необходимо включать препараты, воздействующие на общие механизмы патогенеза [4, 6], в частности эспа-липон. Основой данного препарата является альфа-липоевая кислота — коэнзим ферментного комплекса пируватдегидрогеназы, которая участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, влияя на регуляцию образования энергии в клетке, связанную с углеводным, липидным обменом, метаболизмом холестерина [6, 8, 9]. Установлено воздействие альфа-липоевой кислоты на перекисное окисление липидов (ПОЛ), защитное действие в отношении перекисного окисления в митохондриях и микросомах. С другой стороны, существует комплекс антиоксидантов (витамины Е, С, глутатион), с которыми взаимодействует дигидролипоевая кислота, поддерживающая антиоксидантный статус [10–12]. Цель исследования — оценка эффективности препарата эспа-липон у пациентов с ХНХ в сочетании с ИБС.

Под нашим наблюдением находился 151 больной ХНХ в сочетании с ИБС в возрасте от 23 до 69 лет (69,2% женщин, 30,8% мужчин). Верификация ХНХ осуществлялась согласно приказу МЗ Украины от 13.06.2005 г. № 271 «Про

затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія», ІБС — приказу МЗ України от 03.07.2006 г. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» и рекомендациям Европейского общества кардиологов (2011). Показатели ПОЛ определяли по содержанию метаболитов: малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК) [13], глутатионтрансферазы и восстановленного глутатиона в крови [14], SH-группы [15] и показателю перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ). В эритроцитах и плазме крови определяли восстановленный глутатион (GSH), глутатионтрансферазу (ГТ), глутатионпероксидазу (ГПО) и глутатионредуктазу (ГР) стандартными методами спектрометрии. Для установления активности ферментов антиоксидантной системы (АОС) спектрофотометрическим методом изучали содержание супероксиддисмутазы (СОД) [16] и каталазы (КТ) [17]. Рассчитывали интегральный индекс Ф по формуле СОД КТ/МДА [18]. Содержание аскорбиновой кислоты в крови определяли по Тильмансу [18], ретинола и витамина Е — спектрофотометрическим путем [19].

Больных распределили на две рандомизированные по полу, возрасту, клиническому течению заболевания группы: основную (95 больных) и сравнения (56 больных). Пациентам обеих групп назначали стандартную терапию, а больным основной группы дополнительно препарат эспа-липон по 1 таблетке (600 мг) 1 раз в сутки в течение 4 нед.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica.

У больных, которые находились под нашим наблюдением, прослеживалась активация ПОЛ с повышением уровня МДА в 2,68 раза ( $p < 0,01$ ), ДК — в 2,43 раза ( $p < 0,01$ ), ПГЭ — в 2,59 раза ( $p < 0,01$ ). В то же время отмечалось снижение активности АОС: СОД и КТ — в 2,57 и 1,69 раза

соответственно ( $p < 0,01$ ). Интегральный показатель  $\Phi$  имел тенденцию к уменьшению ( $782 \pm 37$ ). Кроме того, у больных с сочетанной патологией наблюдался дефицит витаминов с антиоксидантными свойствами: содержание аскорбиновой кислоты уменьшилось в 3,34 раза, альфа-токоферола — в 2,1 раза, ретинола — в 1,83 раза ( $p < 0,01$ ). У больных основной группы после проведенного лечения с дополнительным назначением эспа-липона отмечалось уменьшение содержания МДА в 2,9 раза ( $3,390$  мкмоль/л), что соответствовало показателям нормы, в группе сравнения сохранялось превышение нормы в 1,62 раза ( $5,490$  мкмоль/л). Одновременно у пациентов основной группы содержание ДК уменьшалось в 2,68 раза ( $9,690$  мкмоль/л); в группе сравнения оставалось выше нормы в 1,78 раза ( $17,440$  мкмоль/л).

После проведенного лечения у больных основной группы определялось восстановление антиоксидантных свойств крови: содержание КТ —  $34911$  МО мг/Нб; СОД —  $27,910$  МО мг/Нб, индекс  $\Phi$  —  $284612$ , что соответствовало показателям нормы. У больных группы сравнения показатели оставались ниже нормы: СОД — в 1,39 раза ( $20,490$  МО мг/Нб,  $p < 0,05$ ), КТ — в 1,19 раза ( $30711$  МО мг/Нб,  $p < 0,05$ ), индекс  $\Phi$  —  $114323$ .

У больных ХНХ в сочетании с ИБС в результате оксидативного стресса, способствовавшего повышению проницаемости плазматических мембран и цитолизу гепатоцитов, наблюдалось увеличение уровня GSH и цитозольных ферментов (ГПО и ГТ) в плазме крови. Так, при изучении системы глутатиона у обследованных до лечения отмечено повышение концентрации GSH в плазме

крови (с  $0,016 \pm 0,01$  ммоль/г до  $0,03 \pm 0,02$  ммоль/г;  $p < 0,05$ ), уровней ГР (с  $0,39 \pm 0,05$  мкмоль/мин на мг белка до  $0,45 \pm 0,03$  мкмоль/мин на мг белка;  $p < 0,05$ ), ГПО (с  $0,98 \pm 0,03$  мкмоль/мин на мг белка до  $1,59 \pm 0,02$  мкмоль/мин на мг белка;  $p < 0,05$ ) и ГТ ( $p < 0,05$ ). Повышение содержания ГР в эритроцитах может быть следствием не только активации фермента оксидативным стрессом, развивающимся при воспалении, но и его индукции в клетках — предшественниках эритроцитов. Уровень ГТ в эритроцитах у больных обеих групп до лечения был снижен по сравнению с нормой (с 5,57 до 3,76;  $p < 0,01$ ). После лечения с дополнительным применением эспа-липона у больных основной группы отмечено снижение концентрации GSH в плазме крови ( $0,018$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и повышение ГР ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о стабилизации мембран гепатоцитов. В группе сравнения, больные которой получали общепринятое лечение, достоверных различий при изучении системы глутатиона в эритроцитах и плазме крови не отмечалось ( $p > 0,5$ ).

В результате исследования были сделаны следующие выводы:

1) общими патогенетическими механизмами у больных ХНХ в сочетании с ИБС являются повышение активности процессов пероксидации липидов на фоне угнетения активности АОС;

2) назначение эспа-липона больным с сочетанной патологией способствовало снижению активности пероксидации липидов и повышению активности системы антиоксидативной защиты.

В перспективе необходимо изучить влияние препарата эспа-липон на показатели иммунитета у больных с сочетанной патологией.

#### Список литературы

1. Григорьев П. Я. Клиническая гастроэнтерология / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 766 с.
2. Маев И. В. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: учеб. пособ. / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Л. М. Салова. — М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 93 с.
3. Філіптов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіптов, І. Ю. Скирда, Л. М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб.— Дніпропетровськ, 2006.— Вип. 37.— С. 3–9.
4. Дегтярева И. И. Клиническая гастроэнтерология: руководство для врачей / И. И. Дегтярева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 613 с.
5. Полунина Т. Е. Хронический холецистит / Т. Е. Полунина, Е. В. Полунина // Лечащий врач.— 2004.— № 4.— С. 40–44.
6. Подымова С. Д. Современные возможности клинического применения альфа-липовой кислоты у больных хроническими заболеваниями печени / С. Д. Подымова // Фармацевтический вестн.— 2005.— № 11.— С. 37–38.
7. Nesland J. M. Chronic cholecystitis / J. M. Nesland // Ultrastruct. Pathol.— 2004.— Vol. 28, № 3.— P. 121–123.
8. Abdel-Zaher A. O. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage / A. O. Abdel-Zaher, Abdel-Hady, M. M. Mahmoud // Toxicology.— 2008.— № 243 (3).— P. 261–270.
9. Ametov A. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha — lipoic acid: the SYDNEY trial / A. Ametov, A. Barinov, P. Brien // Diabetes Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 770–776.
10. Anandakumar P. P. Antioxidant DL-alpha lipoic acid as an attenuator of adriamycin induced hepatotoxicity in rat model / P. P. Anandakumar, S. P. Malarkodi, T. R. Sivaprasad // Indian J. Exp Biol.— 2007.— № 45 (12).— P. 1045–1049.
11. Jesudason E. P. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system / E. P. Jesudason, J. G. Masilamani, C. E. Jebaraj // Mol. Cell. Biochem.— 2008.— № 313 (1–2).— P. 113–123.
12. Park K. G. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogene-

- sis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways / K. G. Park, A. K. Min, E. H. Koh // *Hepatology*.— 2008.— № 48 (5).— P. 1477–1486.
13. *Гаврилов Б. В.* Определение содержания диеновых конъюгатов / Б. В. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело*.— 1983.— №3.— С. 33–36.
  14. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен); под ред. М. М. Прохоровой.— Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. — 272 с.
  15. *Макаревич О. П.* Методика определения супероксиддисмутазы / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // *Лаб. дело*.— 1983.— № 6.— С. 24–27.
  16. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванов, М. Г. Майорова, В. Е. Токарева // *Лаб. дело*.— 1988.— № 1.— С. 16–19.
  17. *Чевари С.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // *Лаб. дело*.— 1985.— № 11.— С. 678–681.
  18. Витамины как основа иммунометаболической терапии / А. А. Савченко, Е. Н. Анисимова, А. Г. Борисов, А. Е. Кондаков.— Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2011.
  19. *Зернов Н. Г.* Биохимические исследования в педиатрии / Н. Г. Зернов, Ю. А. Юрков.— М.: Медицина, 1969. — 304 с.

### **МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

К. М. КОМПАНИЄЦЬ

**Розглянуто** можливості застосування альфа-ліпоєвої кислоти у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Призначення таким пацієнтам препарату еспа-ліпон сприяло зниженню активності пероксидації ліпідів та підвищенню активності системи антиоксидативного захисту.

*Ключові слова:* хронічний некалькульозний холецистит, ішемічна хвороба серця, еспа-ліпон.

### **THE USE OF ALPHA-LIPOIC ACID IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS IN COMBINATION WITH CORONARY ARTERY DISEASE**

K. M. KOMPANIETS

**The capabilities of alpha-lipoic acid in patients with chronic acalculous cholecystitis in combination with coronary artery disease are discussed.** Administration of Espa-lipon in these patients reduced the activity of lipid peroxidation and increased the activity of antioxidant protection system.

*Key words:* chronic acalculous cholecystitis, coronary artery disease, Espa-lipon.

Поступила 15.10.2015