

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ (БЕРЛИТИОНА) У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Подымова С. Д., Давлетшина И. В.

Московская государственная медицинская академия имени И. М. Сеченова

Центральная поликлиника Национального медико-хирургического центра МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования клинической эффективности α -липоевой кислоты (берлитиона) в лечении больных стеатогепатитом. Группу исследования составили 46 больных стеатогепатитом различного генеза. Проведен сравнительный анализ различных схем назначения препарата в зависимости от дозы и длительности приема. В результате проведенного исследования наибольшая клиническая эффективность α -липоевой кислоты (берлитиона) установлена в группе больных неалкогольным стеатогепатитом: во всех наблюдениях отмечалось исчезновение или уменьшение астеновегетативного

и диспепсического синдромов, в большинстве случаев установлено уменьшение размеров печени. Выявлена положительная динамика лабораторных показателей — снижение степени выраженности синдромов цитолиза и холестаза. При сравнении различных схем назначения препарата оптимальный эффект получен у больных с суточной дозой берлитиона 600 мг и 900 мг в течение двух месяцев.

Ключевые слова: стеатогепатит, α -липоевая кислота (берлитион), антиоксидантное действие, детоксикационная функция печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 46 больных стеатогепатитом, в том числе неалкогольным — 41, алкогольным — 1 и смешанным (неалкогольным и алкогольным) — 4 больных.

Больные 1-й группы получали перорально берлитион в дозе 300 мг 3 раза в день в течение двух месяцев, 2-я группы — в дозе 300 мг 2 раза в день также в течение двух месяцев, третьей — в дозе 300 мг 2 раза в день в течение одного месяца.

У всех больных с неалкогольным стеатогепатитом заболевание протекало на фоне метаболического синдрома: ожирения, артериальной гипертензии 2-й степени, инсулинорезистентности, дислипидемии, а также приема лекарств.

Ожирение выявлено у 29 больных, при этом индекс массы тела превышал 30, избыточная масса тела (ИМТ > 25) отмечена у 12 больных. У 13 больных ожирение сочеталось с сахарным диабетом 2-го типа. Гиперлипидемия имела место у 27 больных.

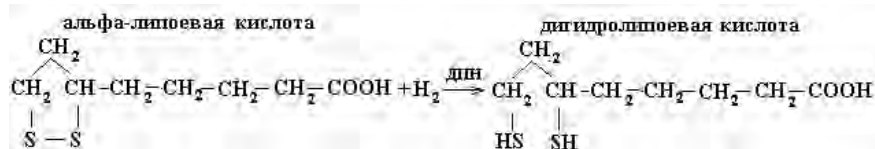
В проведенном исследовании установлена эффективность использования берлитиона в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом: во всех наблюдениях отмечалось исчезновение или умень-

шение астеновегетативного и диспепсического синдромов, препарат оказал влияние на степень гепатомегалии. У большинства больных выявлена положительная динамика лабораторных показателей, выраженная в снижении синдрома цитолиза и холестаза.

При сравнении различных схем назначения препарата оптимальный эффект получен у больных с дозой берлитиона 600 и 900 мг в течение двух месяцев. Улучшение клинических симптомов и биохимических показателей у больных 1-й группы с дозой препарата 900 мг в сутки наступало быстрее, чем во второй, но в обеих группах носило сопоставимый характер. Использование препарата в дозе 600 мг в течение месяца дает менее выраженную положительную динамику в отношении астеновегетативного синдрома и размеров печени. В этой же группе больных снижение активности ферментов цитолиза и холестаза выявлено в менее выраженной степени и у меньшего числа больных. При значительной давности заболевания целесообразно назначение двух месячных курсов лечения берлитионом.

А-липоевая кислота (синонимы — тиоктовая, липоновая) была открыта в 1948 году О'Кейном и Гунсалаусом. Впервые α-липоевая кислота была выделена в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени в 1951 году американским биохимиком Л. Ридом с группой ученых, а в 1953-м α-липоевая кислота была синтезирована.

Молекула α-липоевой кислоты состоит из восьмиатомной углеродной цепи с двумя атомами серы, а по структуре представляет собой гетероциклическое кольцо:



При разрушении дисульфидного мостика внутри кольца образуется дигидролипоевая кислота. Было показано, что α-липоевая кислота восстанавливается в дитиоловую форму ферментативным путем с участием дифосфопиридиннуклеотида (ДПН).

Деформация в пятичленном дисульфидном кольце обуславливает тесную связь между химическим строением α-липоевой кислоты и ее биологической активностью.

Механизм действия. Влияние на энергетический обмен. Показано, что α-липоевая кислота играет важную роль в регуляции образования энергии в клетке, связанной с утилизацией углеводов и липидным обменом. Улучшение метаболизма у больных сахарным диабетом при введении α-липоевой кислоты происходит за счет активации митохондриальных ферментов, коферментом которых служит α-липоевая кислота, участвующих в углеводном обмене, а также за счет ингибирования глюконеогенеза и снижения кетогенеза.

Антиоксидантное действие α-липоевой кислоты. В многочисленных исследованиях [10, 11] показано, что в организме липоевая кислота участвует в утилизации гидроксильных радикалов и, кроме того, является потенциальной системой для запуска важных антиоксидантов, повышая внутриклеточ-

ную концентрацию витаминов Е, С и глутатиона, то есть обеспечивает антиоксидантную защиту печени (рис. 1).

α-липоевую кислоту и ее восстановленную форму называют «универсальным антиоксидантом», работающим как на мембране, так и в водных средах.

Исследования препарата берлитион проводились у трех групп больных со стеатогепатитом (46 наблюдений) в Центральной поликлинике Национального медико-хирургического центра МЗ РФ.

1-я группа получали перорально берлитион в дозе 300 мг 3 раза в день в течение двух месяцев;

2-я группа — в дозе 300 мг 2 раза в день также в течение двух месяцев;

3-я группа — в дозе 300 мг 2 раза в день в течение одного месяца.

1-я группа включала 15 больных со стеатогепатитом. Из них 11 пациентов имели неалкогольный стеатогепатит, 3 — стеатогепатит смешанного генеза (неалкогольной и алкогольной природы), у 1 пациента имел место стеатогепатит, развившийся на фоне приема пищевых добавок.

2-я группа состояла также из 15 больных: 13 — с неалкогольным стеатогепатитом и 2 — со смешанным (неалкогольным и алкогольным) стеатогепатитом.

3-я группа включала 16 больных со стеатогепатитом, 14 — имели неалкогольный и 2 — алкогольный стеатогепатит.

У всех больных с неалкогольным стеатогепатитом заболевание протекало на фоне метаболического синдрома: ожирения, артериальной гипертензии 2-й степени, инсулинорезистентности, дислипидемии, а также приема лекарств.

Ожирение выявлено у 29 больных, при этом индекс массы тела превышал 30, избыточная масса тела (ИМТ > 25) отмечена у 12 больных. У 13 больных ожирение сочеталось с сахарным диабетом 2-го типа. Гиперлипидемия имела место у 27 больных.

Обращает внимание, что у 14 больных проводилась активная медикаментозная терапия гипотензивными, сахаропонижающими препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами, синтетическими эстрогенами, тетрациклином. В 3 случаях имелось избыточное бактериальное обсеменение на фоне дивертикулеза толстой кишки.

1-я группа — в испытаниях приняли участие 12 женщин в возрасте от 44 до 69 лет (средний

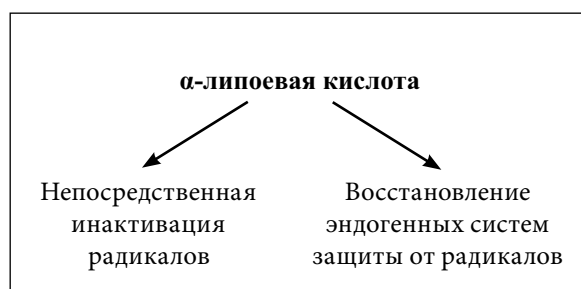


Рис. 1. Механизм антиоксидантного действия α-липоевой кислоты

возраст — 55,6 года) и 3 мужчин в возрасте от 56 до 71 года (средний возраст — 62,7 года).

2-я группа была представлена 10 женщинами (средний возраст — 60,5 года) и 5 мужчинами (средний возраст — 48,4 года).

3-я группа включала 11 женщин (средний возраст — 53,2 года) и 6 мужчин (средний возраст — 49 лет).

Давность заболевания в первой группе: от 2 до 3 лет была у 3 больных, от 5 до 10 лет — у 4 больных, от 10 до 15 лет — у 4, и у 4 больных выяснить не удалось.

Давность заболевания во второй группе: до 2 лет — у 3 больных, от 5 до 10 лет — у 9 больных, свыше 20 лет — у 3 пациентов. В 3-й группе давность заболевания, как и во 2-й группе, в большинстве случаев была свыше 5 лет.

Время появления первых симптомов заболевания печени в 1-й группе (тяжесть в правом подреберье, горечь во рту) у большинства больных (10 пациентов) составило от 1 до 3 лет, у 5 пациентов они имелись 5 лет.

Давность изменения лабораторных показателей: до 1 года — у 7 больных, до 2 лет — у 4, до 3 лет — у 3 и до 4 лет — у 1 больного.

Во 2-й группе появление первых симптомов заболевания печени аналогично 1-й группе: от 1 года до 3 лет — у 11 пациентов и свыше 5 лет — у 4 больных.

Время изменения ферментов цитолиза и холестаза и других печеночных показателей у больных 2-й группы: до 1 года — в 9 наблюдениях и до 2 лет — в 6 случаях.

В исследование были включены больные, имевшие выраженный астенический синдром, дискомфорт и ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, диспепсический синдром.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у всех пациентов выявили диффузное повышение эхогенности печени, у 7 больных — обед-

нение сосудистого рисунка печени. У большинства больных отмечалось также повышение эхогенности поджелудочной железы, носившее диффузный характер. В 7 случаях отмечено утолщение стенки желчного пузыря, а в 6 — сгущение желчи.

У всех включенных в исследование больных исходно должно было иметь место не менее чем 1,5–2-кратное повышение ферментов цитолиза, при этом у 8 больных активность АлАТ превосходила норму в 2,5–4 раза.

Эффективность лечения оценивалась на основании динамики клинических симптомов, в том числе астеновегетативного синдрома, кожного зуда, желтухи, диспепсии, размеров печени и селезенки. Вышеназванные синдромы и симптомы оценивали по шкале от 0 — полное отсутствие симптома до +++ — значительно выраженный.

Лабораторные показатели включали определение АлАТ, АсАТ, γ -ГТП, ЩФ, билирубина, холестерина, общего белка, тимоловой пробы и сахара крови натощак.

Клинические и лабораторные данные оценивались до лечения берлитионом и спустя 30 и 60 дней после приема препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке результатов лечения препаратом берлитион положительный клинический эффект отмечен у большинства больных 1-й группы, получавших препарат в дозе 900 мг в сутки в течение 2 месяцев (табл. 1).

Следует подчеркнуть выраженный положительный эффект берлитиона на астенический синдром, который начинал уменьшаться к 14-му дню лечения и исчез полностью либо существенно уменьшился (до +) у 12 больных к концу курса лечения.

Таблица 1

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРЛИТИОНА В 1-Й ГРУППЕ

Симптом	Исходные данные	После лечения		
		уменьшился	исчез	без изменений
Астеновегетативный синдром:	14	3	9	2
	выраженный	8	5	1
	умеренный	6	4	1
Диспепсический синдром:	15	6	9	–
	выраженный	11	6	–
	умеренный	4	3	–
Гепатомегалия	7	3	3 (не пальпируется)	1
Внепеченочные знаки:	8		1	7
	сосудистые «звездочки»	8	1	7
	«печеночные ладони»	8	4	4



Таблица 2

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЛИТИОНОМ В 1-Й ГРУППЕ				
Показатель	Уменьшился		Увеличился	
	п	М	п	М
АлАТ	14	2,56 (1,3–7,5)	1	1,3
АсАТ	13	2,7 (2,5–2,9)	2	1,4 (1,2–1,6)
ГГТП	15	2,4 (1,5–8,7)	–	–
ЩФ	4	1,5 (1,1–3,3)	–	–

п — количество больных.

М — во сколько раз изменились показатели после лечения, в скобках — диапазон.

Диспепсический синдром исчез полностью у большинства больных (9) после 60 дней лечения и уменьшился у остальных.

Гепатомегалия отмечена до лечения у 7 пациентов: печень выступала на 1–2,5 см от края реберной дуги, имела мягкую или умеренно-плотную консистенцию и только у одного больного выступала на 6 см, имела плотную консистенцию. Под влиянием берлитиона печень уменьшилась в 3 наблюдениях, перестала пальпироваться у 2 больных и размеры ее не изменились у 1 больного.

Внепеченочные знаки имелись до лечения у 8 больных: наибольшую динамику в результате лечения претерпели «печеночные ладони», они перестали определяться у 4 больных, сосудистые «звездочки» выявлены до лечения у 8 больных, после лечения они исчезли у одного.

Незначительный кожный зуд отмечался у 6 больных, во всех наблюдениях он исчез после лечения. У 3 пациентов кожный зуд носил умеренный характер и уменьшился после лечения.

Основное значение для оценки эффективности терапии берлитионом придавалось изменению степени выраженности лабораторного синдрома цитолиза — изменению активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансаминаз и синдрома холестаза — изменению активности

гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Данные по этим показателям представлены в табл. 2.

Снижение активности АлАТ в конце курса лечения наблюдалось у 14 больных, АсАТ — у 13.

Следует отметить, что у 9 больных с повышенной до лечения активностью АлАТ через 2 месяца терапии активность фермента снизилась до нормальных значений. Незначительное повышение активности АлАТ после лечения отмечено лишь у 1 больного.

Повышенная до лечения активность АсАТ в целом снизилась в 2,7 раза, в 12 случаях — до нормальных цифр. Активность АсАТ незначительно повысилась лишь у 2 больных и была связана с приемом гипохолестеринемических препаратов. Обращал внимание тот факт, что снижение активности ферментов до нормы наблюдалось в случаях, где исходные значения до лечения были повышены не более чем в 1,5–4 раза.

ЩФ была повышена у 4 больных, во всех случаях нормализовалась после месяца лечения. Снижение ГГТП выявлено во всех случаях, у 8 больных активность фермента снизилась до нормы.

Положительная динамика ферментов цитолиза через месяц приема берлитиона отмечена у 8 боль-

Таблица 3

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРЛИТИОНА В 2-Й ГРУППЕ				
Симптом	Исходные данные	После лечения		
		уменьшился	исчез	без изменений
Астеновегетативный синдром:	13	–	–	–
	выраженный	2	–	–
	умеренный	6	5	–
Диспепсический синдром:	3	3	9	–
	выраженный	3		–
	умеренный			–
Гепатомегалия	7	3	2 (не пальпируется)	2
Внепеченочные знаки:	5	2	–	3
	сосудистые «звездочки»	2	5	–
«печеночные ладони»				

Таблица 4

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЛИТИОНОМ В 2-Й ГРУППЕ

Показатель	Уменьшился		Увеличился	
	N	M	n	M
АлАТ	13	2,7 (1,4–3,1)	2	1,1
АсАТ	14	2,7 (1,9–5,7)	1	1,4
ГГТП	13	2,0 (1,4–4,3)	1	1,4
ЩФ	6	1,7 (1,2–2,3)	1	1,5

n — количество больных.

M — во сколько раз изменились показатели после лечения, в скобках — диапазон.

ных, после второго месяца показатели улучшились или нормализовались у остальных больных.

Побочные эффекты при приеме 900 мг берлитиона в сутки: горечь во рту — у 6 больных, резкий неприятный запах мочи — у 2 женщин, повышение аппетита — у 1 мужчины.

Осложнения. У одной больной на фоне значительного улучшения через 3 недели лечения берлитионом развилась крапивница, лечение было прекращено. В другом наблюдении через 3 недели берлитион был отменен ввиду мучительной горечи во рту и поноса.

Данные по динамике клинических показателей у больных 2-й группы представлены в табл. 3.

При анализе клинических симптомов во 2-й группе больных, получавших берлитион в дозе 600 мг в сутки, во всех случаях отмечена динамика, выразившаяся в уменьшении и исчезновении астеновегетативных расстройств и диспепсического синдрома.

Следует отметить, что при выраженной степени обоих синдромов их исчезновение наступало медленнее, чем в 1-й группе: к концу первого месяца лечения гепатомегалия оставалась у 7 пациентов, в последующем, к концу лечения, положительная динамика размеров печени выявлена у 5 больных. Внепеченочные знаки в виде сосудистых «звездочек» и «печеночных ладоней» имелись у 7 больных, при этом на фоне лечения в 3 случаях положительной динамики не отмечено.

Данные по биохимическим показателям представлены в табл. 4.

Динамика ферментов цитолиза и холестаза, как и в 1-й группе, носила положительный характер.

Активность АлАТ снизилась у 13 больных в 2,7 раза, во всех случаях — до нормы, у 2 больных активность увеличилась в 1,1 раза. Следует отметить, что нормализация активности АлАТ у большинства пациентов (10) произошла после двух месяцев лечения.

Активность АсАТ снизилась у 14 больных в 2,7 раза до нормальных цифр. Повышение активности отмечено у 1 больного в 1,4 раза на фоне употребления алкоголя. При этом нормализация активности

у 9 пациентов наступила после двух месяцев лечения.

Активность ГГТ исходно была повышенной у 14 больных. На фоне лечения берлитионом снизилась у 13 больных, причем в 8 случаях — до нормы. У 11 больных снижение показателей ГГТ выявлено только через 2 месяца терапии. Незначительное повышение активности фермента отмечено в одном случае.

Активность ЩФ снизилась у 6 из 7 больных и находилась в соответствии с выраженностью кожного зуда.

Побочные эффекты отмечены у 2 больных — как умеренная горечь во рту. Осложнений не было.

Таким образом, оценивая результаты двухмесячного лечения берлитионом больных неалкогольным стеатогепатитом, следует отметить положительный клинический эффект лечения в обеих группах. Во 2-й группе, где доза берлитиона составила 600 мг, отмечалось, как и в 1-й группе, столь же четкое влияние на снятие или уменьшение таких клинических симптомов, как астеновегетативный, диспепсический, гепатомегалия. Кроме того, выявлено уменьшение или исчезновение кожного зуда. Правда, отчетливый эффект наблюдался через 2 месяца лечения. Снижение активности ферментов цитолиза и холестаза сопоставимо в 1-й и во 2-й группах. Отличие состоит в том, что наибольшее снижение ферментов во 2-й группе отмечено только в конце 2-го месяца лечения. При уменьшении суточной дозы препарата наблюдалось уменьшение числа побочных эффектов.

В 3-й группе положительный клинический эффект лечения препаратом берлитионом отмечен у большинства больных (табл. 5).

Следует подчеркнуть выраженный положительный эффект берлитиона на астенический синдром, который начинал уменьшаться к 8–10-му дню лечения и исчез полностью либо существенно уменьшился к концу курса лечения. Отмечена положительная динамика диспепсического

Таблица 5

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕРЛИТИОНА В 3-Й ГРУППЕ				
Симптом	Исходные данные	После лечения		
		уменьшился	исчез	без изменений
Астеновегетативный синдром:	16	8	8	–
	выраженный	10	2	–
	умеренный	6	6	–
Диспепсический синдром:	16	5	11	–
	выраженный	6	2	–
	умеренный	10	9	–
Гепатомегалия	8	2	2 (не пальпируется)	4
Внепеченочные знаки:	8		1	7
	сосудистые «звездочки»	8	1	7
	«печеночные ладони»	8	4	4

синдрома, у половины пациентов уменьшились размеры печени.

Внепеченочные знаки имелись до лечения у 8 больных: наибольшую динамику в результате лечения претерпели «печеночные ладони», они перестали определяться у половины больных.

Данные по лабораторным показателям представлены в табл. 6.

Положительный ответ со снижением ферментов цитолиза и холестаза выявлен у 9 больных; положительный ответ только по ферментам цитолиза, но с сохранением без изменений ферментов холестаза, получен у 2 больных. При сопоставлении с клиническими данными оказалось, что у 1 больного имел место лекарственный генез стеатогепатита, в другом наблюдении больная продолжала прием препаратов по поводу гипотиреоза, что могло поддерживать активность ЩФ и ГГТП.

Отсутствие динамики в отношении ферментов цитолиза, но с сохранением нормального или нерезко повышенного уровня ферментов холестаза отмечено у 2 больных. При этом повышение трансаминаз было нерезким, не более чем в 1,5 раза.

Показатели трансаминаз в результате проведенного лечения уменьшились в одинаковых пределах: активность АлАТ снизилась в среднем

в 1,68 раза, активность АсАТ — в 1,6 раза. Показатели активности ферментов холестаза после проведенного лечения имели большой разброс: самое значительное снижение активности ГГТП — в 4,8 раза, в среднем активность этого фермента снизилась в 1,9 раза. Незначительное повышение активности ферментов холестаза отмечено у единичных больных.

Следует отметить, что на число больных с неизменной активностью ферментов существенное влияние оказал тот факт, что более половины больных до лечения имели нормальные показатели ЩФ и ГГТП.

Побочных эффектов и осложнений при применении берлитиона в 3-й группе не отмечено. При сравнении динамики клинических симптомов выявлено, что в 3-й группе с длительностью приема препарата 30 дней положительная динамика астеновегетативного синдрома и размеров печени носила менее выраженный характер, чем в 1-й группе с дозой берлитиона 900 мг в сутки в течение 2 месяцев. Изменения диспепсического синдрома были схожими во всех группах больных. Положительный эффект на ферменты цитолиза и холестаза имел место у меньшего числа больных, и степень снижения активности была менее значительной, чем в 1-й и 2-й группах.

Таблица 6

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЛИТИОНОМ В 3-Й ГРУППЕ						
Показатель	Уменьшился		Увеличился		Без изменений	
	N	M	n	M	n	
АлАТ	11	1,68 (1,1–2,0)	2	1,4 (1,4–1,52)	3	Из них 1 в пределах нормы
АсАТ	11	1,6 (1,1–2,4)	2	1,6 (1,5–1,9)	3	Из них 1 в пределах нормы
ГГТП	11	1,9 (1,1–4,8)	2	1,2	3	Все в пределах нормы
ЩФ	7	1,5 (1,1–3,3)	2	1,15	7	Из них 6 в пределах нормы

n — количество больных.

M — во сколько раз изменились показатели после лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Свободным радикалам принадлежит ведущая роль в механизмах токсического воздействия на клетки и ткани. Доказана защитная роль системы липоевой/дегидролипоевой кислоты в предупреждении свободнорадикального окисления при сахарном диабете, нейродегенеративных заболеваниях, воздействии радиации [8]. Выявлено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов, ее защитное действие в отношении перекисного окисления в митохондриях и микросомах.

С другой стороны, существует комплекс антиоксидантов (витамины Е, С, глутатион), с которыми взаимодействует дегидролипоевая кислота, поддерживая антиоксидантный статус, как липидный, так и водный, на физиологическом уровне. При этом в условиях массивного окисления мембран дегидролипоевая кислота осуществляет рецикл витамина Е при его истощении. Дегидролипоат приводит также к снижению внутриклеточной концентрации Fe^{++} , опосредованно способствует восстановлению окисленного глутатиона. Вероятно, именно эти реакции лежат в основе протективного действия дегидролипоевой кислоты и обеспечивают ее терапевтический эффект.

Первые сообщения о терапевтическом применении липоевой кислоты в 1955 году принадлежат Colaruasso и Rausch [12]. Отмечался в том числе положительный эффект препарата в лечении заболеваний печени, печеночной комы, некоторых интоксикаций. Впоследствии другие авторы подтвердили благоприятное влияние липоевой кислоты на функциональное состояние печени. Улучшение функции печени и неврологического статуса отмечены также при лечении липоевой кислотой пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова [9].

В России первыми о применении липоевой кислоты у больных хроническими диффузными заболеваниями печени сообщили В.Е. Анисимов, А.С. Логинов [1], А.С. Логинов и соавт. [4]. Липоевая кислота применялась перорально в дозе 25 мг 3 раза в день в течение 20 и 30 дней. В последующих исследованиях В.С. Романовым [7] показано повышение эффективности терапии с увеличением дозы липоевой кислоты.

При изучении фармакокинетики препарата было выявлено, что у больных хроническими диффузными заболеваниями печени содержание свободной липоевой кислоты натошак в сыворотке крови в 2–3 раза снижено, вместе с тем сохраняется достаточно высокая способность гепатоцитов использовать липоевую кислоту в качестве кофермента в окислительно-восстановительных реакциях.

Установлено, что дефицит эндогенной липоевой кислоты сочетается с низким уровнем АТФ в сыворотке крови [4]. После проведения курса терапии липоевой кислотой содержание АТФ значительно повышалось.

Была показана способность липоевой кислоты уменьшать период полувыведения антипирина, то есть способствовать его трансформации с участием цитохром-Р-450-зависимых монооксидаз [2]. Следовательно, один из основных клинических эффектов состоит в повышении *детоксикационной функции печени*.

Нами (З.А. Бондарь; С.Д. Подымова [3, 5, 6]) в клинике факультетской терапии ММА имени И.М. Сеченова с конца 1960-х годов липоевая кислота широко применялась при хроническом гепатите и циррозе печени. В большинстве наблюдений заметно улучшалось общее состояние, исчезали явления интоксикации, боли в правом подреберье, появлялась бодрость, уменьшались размеры печени. При функциональном исследовании отмечено снижение уровня билирубина, холестерина сыворотки крови.

Таким образом, имевшиеся начальные клинические исследования указывали на эффективность применения липоевой кислоты как препарата, улучшающего функциональное состояние печени, в том числе положительно влияющего на дезинтоксикационную функцию печени.

Исходя из известных экспериментальных данных об эффективности липоевой кислоты (берлитиона) в утилизации гидроксильных радикалов и повышении внутриклеточной концентрации витаминов Е, С, глутатиона, а следовательно, в обеспечении антиоксидантной защиты печени, представлялось целесообразным изучить влияние препарата на течение заболевания, в патогенезе которого нарушение перекисного окисления липидов играет важнейшую роль, — *неалкогольного стеатогепатита*.

Результаты настоящего исследования с оценкой результатов терапии берлитионом у 46 больных преимущественно неалкогольным стеатогепатитом продемонстрировали высокую эффективность препарата: во всех наблюдениях отмечалось исчезновение или уменьшение астеновегетативного и диспепсического синдромов. У большинства больных выявили уменьшение размеров печени и положительную динамику лабораторных показателей, отражающих наличие цитолиза и холестаза. Лечение берлитионом в течение 2 месяцев дает более выраженный положительный эффект на клинические и лабораторные показатели, чем одномесечный курс, особенно при значительной давности заболевания. Существенной разницы при применении суточной дозы препарата, равной 600 и 900 мг в сутки, не выявлено. Однако увеличение дозы берлитиона до 900 мг позволило добиться положительных результатов у большего числа больных уже к окончанию первого месяца лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что α -липоевая кислота (берлитион) и ее восстановленная форма обладают выраженным антиоксидантным эффектом, направленным на непосредственную инактивацию радикалов и восстановление эндогенных систем защиты от радикалов

В проведенном исследовании установлена эффективность использования берлитиона в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. При сравнении различных схем назначения препарата

оптимальный эффект получен у больных с дозой берлитиона 600 и 900 мг в течение двух месяцев. Использование препарата в дозе 600 мг в течение месяца дает менее выраженную положительную динамику в отношении астеновегетативного синдрома и размеров печени. В этой же группе больных снижение активности ферментов цитолиза и холестаза выявлено в менее выраженной степени и у меньшего числа больных. При значительной давности заболевания целесообразно назначение двухмесячных курсов лечения берлитионом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов, В. Е./В. Е. Анисимов, А. С. Логинов//Клин. мед. — 1967. — № 8. — С. 58.
2. Арчаков, А. И. Оксигеназы биологических мембран/А. И. Арчаков. — М., 1983. — С. 40.
3. Бондарь, З. А. Клиническая гепатология/З. А. Бондарь. — М.: Медицина, 1970. — 406 с.
4. Логинов, А. С./А. С. Логинов, Т. В. Нилова, Э. А. Бендиков и др.//Фармакол. и токсикол. — 1989. — № 14. — С. 78–81.
5. Подымова, С. Д. Хронический гепатит/С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 1975. — 278 с.
6. Подымова, С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей; 3-е изд./С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 1998. — 703 с.
7. Романов, В. С./В. С. Романов//Клин. мед. — 1977. — № 5. — С. 72–76.
8. Стаховская, Л. В. α -липоевая кислота. Фармакологические свойства и клиническое применение (Обзор литературы)/Л. В. Стаховская, О. И. Гусева. — Москва 2003. — 63 с.
9. Da Costa, V. S. F. G./V. S. F. G. Da Costa//Arzeimittelforschung. — 1970. — Vol. 20. — P. 1210–1213.
10. Kagan, V. E./V. E. Kagan [et al.]//Biochem. Pharmacol. — 1992. — Vol. 44. — P. 1637–1639.
11. Packer, L./L. Packer [et al.]//Free Radical Biology, Medicine. — 1995. — Vol. 19. — P. 227–250.
12. Schwick, W./W. Schwick//Therapiewoche. — 1975. — Bd. 25. — S. 3263–3266.