

УДК 616.36-003.826-085.272.4

Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом

Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет»
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию,
кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Вьючнова Елена Станиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ. Контактная информация для переписки – es.vyuchnova@gmail.com; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость препарата «Фосфоглив» в лечении больных *неалкогольным стеатогепатитом* (НАСГ).

Материал и методы. В исследование включены 88 пациентов (41 мужчина и 47 женщин) в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом НАСГ различной степени активности. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, отражающих состояние функции печени, углеводного и липидного обменов, выполнено *ультразвуковое исследование* (УЗИ) печени. Все пациенты соблюдали диету, выполняли рекомендованный комплекс физических упражнений, получали базисную терапию по поводу сопутствующей патологии. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (основная, $n=45$) дополнительно получала препарат «Фосфоглив», 2-я группа (контрольная, $n=43$) гепатопротекторную терапию не получала. Контроль проводили на 15-й, 30-й и 60-й день лечения.

Результаты. На фоне приема препарата «Фосфоглив» устранение астенических симптомов к 15-му дню отметили 35,6% пациентов 1-й и 16,3% 2-й группы. В 1-й группе наиболее достоверное улучшение самочувствия наблюдалось на 60-й день лечения – в 95,6% случаев против 72,5% среди пациентов 2-й группы ($p<0,001$). В 1-й группе быстрее купировались диспепсия и чувство тяжести в правом подреберье – на 30-й день лечения у 95,6% пациентов, во 2-й группе – у 48,8%. У 71,9% больных уменьшилась масса тела (в среднем на 6,3 кг). У большего числа пациентов 1-й группы, по сравнению со 2-й ($p<0,05$), на 60-й день нормализовались биохимические показатели сыворотки крови: активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) составила $33,1\pm 5,2$ ЕД/л, *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) – $31,5\pm 2,5$ ЕД/л, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) – $44,9\pm 3,1$ ЕД/л. При УЗИ обнаружено достоверное уменьшение размеров печени до $155,4\pm 7,6$ мм (во 2-й группе они составили $198\pm 6,4$ мм, $p<0,001$). Единичные нежелательные явления, не потребовавшие отмены препарата, наблюдались у 13,3% ($n=8$) пациентов.

Выводы. Включение препарата «Фосфоглив» в комплексное лечение больных НАСГ приводит к более быстрому и достоверному улучшению их самочувствия, нормализации биохимических показателей крови по сравнению с результатами лечения пациентов, которым назначали только диету и комплекс физических нагрузок.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота.

Efficacy of essential phospholipids in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis

Ye.S. V'yuchnova, I.V. Mayev, S.M. Babina

Aim of investigation. To estimate efficacy and tolerability of «Phosphogliv» in treatment of patients with *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH).

Methods. Overall 88 patients (41 men and 47 women) in the age of 8 to 75 years with diagnosis of NASH of various degree of activity were included in original investigation. Comparative analysis of clinical and laboratory data reflecting state of liver function, carbohydrate and lipid metabolism was carried out, *ultrasound investigation* (US) of the liver was executed. All patients kept a diet, carried out recommended complex of physical exercises. Patients were separated into two groups: the 1st group (main, $n=45$) additionally received «Phosphogliv» drug, 2nd group (control, $n=43$) – kept a diet and carried out complex of physical exercises. A control examination was carried on the 15th, 30th and 60th day of treatment.

Results. On a background of intake of «Phosphogliv» relief of asthenic symptoms to the 15th day was noted in 35,6% of patients of the 1st and 16,3% of the 2nd group. In the 1st group the most significant improvement of state of health was observed at the 60-th day of treatment – in 95,6% of cases vs 72,5% of patients of the 2-nd group ($p < 0,001$). Dyspepsia and feeling of heaviness in right hypochondrium arrested faster on the 30-th day of treatment in the 1-st group: in 95,6% of patients vs 48,8% in 2-nd group. At 71,9% of patients body weight has decreased (mean – by 6,3 kg). At high number of patients of the 1-st group, in comparison to the 2-nd ($p < 0,05$), on the 60-th day biochemical scores of blood serum were normalized: activity of *alanine transaminase* (ALT) was $33,1 \pm 5,2$ U/L, *aspartate aminotransferase* (AST) – $31,5 \pm 2,5$ U/L, *gamma-glutamyltranspeptidase* (GGT) – $44,9 \pm 3,1$ U/L. At US significant decrease of the liver size to $155,4 \pm 7,6$ mm was revealed (in the 2-nd group – $198 \pm 6,4$ mm, $p < 0,001$). The simple undesirable effects which did not demand cessation of agent, were observed in 13,3% ($n=8$) patients.

Conclusions. Addition of «Phosphogliv» in complex treatment of NASH results in more rapid and significant improvement of the state of health of patients, normalization of biochemical scores, in comparison to application of only nutritional therapy and physical activity.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, essential phospholipids, glycyrrhizic acid.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), формирующаяся на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), инсулинорезистентности (ИР), ожирения или изменения липидного профиля крови, особенно с преобладанием триглицеридов (ТГ), в последние годы привлекают большое внимание врачей разных специальностей. Актуальность этой проблемы обусловлена отсутствием доступных достоверных неинвазивных методов диагностики, позволяющих установить первопричины нарушения обмена веществ, степень функционально-морфологических нарушений печени и характер их прогрессирования, а также отсутствием единых рекомендаций по лечению таких пациентов, особенно на стадии стеатогепатита. В выборе лечения недоказанной

остается эффективность препаратов с гепатотропным действием, и в частности эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), широко используемых при заболеваниях печени.

При лечении НАЖБП активная медикаментозная терапия показана при развитии воспалительно-деструктивных изменений в гепатоцитах на стадии НАСГ, который является грозным фактором в формировании тяжелого фиброза и цирроза печени. Анализ опубликованных за последние 25 лет и более результатов клинических исследований показывает, что НАЖБП, при наличии провоцирующих факторов, является прогрессирующим заболеванием с развитием печеночно-клеточной недостаточности и НАСГ, меняя наши представления о «доброкачественном» течении НАЖБП. Среди предикторов тяжелого течения НАСГ принято выделять: возраст старше 45 лет,

абдоминальное ожирение с избыточной массой тела (ИМТ) > 28 кг/м², СД 2 типа, женский пол, повышение активности АлАТ более двух норм, повышение ТГ в сыворотке крови более 1,7 ммоль/л, наличие фиброза печени и таких генетических факторов, как нарушение процесса β -окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК или наличие определенных локусов антигенов системы гистосовместимости [9, 22]. Однако генетические факторы развития НАСГ пока недостаточно хорошо изучены. Чаще встречаются гетерозиготы по С282Y [12].

До настоящего времени отсутствуют статистические данные о распространенности НАЖБП и НАСГ в мире, в том числе и в России. Результаты эпидемиологических исследований имеют большие расхождения. Так, по данным биопсии печени, частота встре-

чаемости НАСГ составляет 1,2–4,8% в Японии, 9–11% в Европе и 20–32% в Северной Америке. Распространенность НАСГ в зависимости от массы тела закономерно увеличивается: при нормальной массе тела НАСГ встречается в 2,7–3%, на фоне ИМТ свыше 28 кг/м² – около 19%, при ожирении 2–3 стадии – достигает 20–47% [4, 17]. НАСГ развивается у 15% больных с НАЖБП, ассоциируемой с СД 2 типа или НТГ. Гиперлипидемия диагностируется у 20–80% больных НАСГ и характеризуется гипертриглицеридемией. При длительном повышении активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ) НАСГ диагностируется в 20–32% случаев. В 60% случаев криптогенный цирроз печени явился итогом неустановленного НАСГ [7, 8, 14]. Как правило, НАСГ развивается в возрасте 40–60 лет, однако в последние годы нередко диагностируется и у детей [8]. По данным литературы, НАСГ чаще встречается у женщин (63–83%) [10], однако существуют наблюдения [22], в которых среди больных с НАСГ преобладали мужчины (58%).

В развитии НАСГ на фоне жировой дистрофии печени ключевую роль играет ИР, для которой характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве. В результате формируется дисбаланс между глюкозой и свободными жирными кислотами (СЖК), в крови повышается концентрация СЖК, возникает гиперинсулинемия, что способствует прогрессированию ИР и усилению депонирования жиров жировой тканью, ожирению. СЖК, секретруемые адипоцитами жировой ткани в портальную систему печени, нарушают связывание инсулина с гепатоцитами, что провоцирует усиление гиперинсулинемии и ИР. Кроме того, гиперинсулинемия, блокируя инсулинорецепторы, способствует нарушению метаболизма экзогенных липидов и углеводов, что приводит к снижению скорости

β -окисления СЖК в печени, усилению накопления в ней жира в виде ТГ и прогрессированию ожирения. Таким образом формируется так называемый «замкнутый» круг [1, 5, 11, 19].

В соответствии с теорией «двух ударов», предложенной в 1998 г. С. Day и О. James [13], накопление жира в печени («первый удар») приводит к формированию НАЖБП, развитию начальных морфологических деструктивных изменений в гепатоцитах и повышению чувствительности ткани печени к дальнейшему повреждению – к предполагаемому «второму удару», клинико-морфологическим выражением которого является НАСГ. В качестве основного процесса «второго удара» был рассмотрен оксидативный стресс, связанный с индукцией цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) и цитокинов, главным образом фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), действие которых приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу. Кроме того, высокая концентрация ФНО- α уменьшает чувствительность рецепторов к инсулину, что потенцирует ИР и риск развития СД 2 типа. Накапливаясь главным образом в митохондриях, СЖК нарушают энергетический потенциал клетки, разобщая процессы окислительного фосфорилирования и способствуя уменьшению синтеза АТФ в дыхательной цепи и увеличению образования *реактивных форм кислорода* (РФК). РФК активируют *перекисное окисление липидов* (ПОЛ), продукты которого усиливают прямые цитотоксические эффекты реактивного кислорода: индукцию апоптоза гепатоцитов, хемотаксис нейтрофилов, цитотоксические иммунные реакции и секрецию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β и др.), гибель гепатоцитов, формирование фиброза и цирроза печени. Ключевые патогенетические механизмы, начиная с процессов «первого удара», взаимопотенцируют друг друга, образуя порочный круг в формировании патологии [1, 11, 13, 18].

При выборе лечения НАСГ целесообразным является использование препаратов, препятствующих развитию ИР, ингибирующих продукцию и накопление СЖК, цитокинов, РФК и усиливающих защиту гепатоцитов от токсических эффектов. Среди причин развития ИР выделяют наследственные и экзогенные факторы: гиподинамию, гиперкалорийное питание, избыточное увеличение количества бактерий в кишечнике с явлениями эндотоксемии. На прогрессирование ИР оказывают влияние также гормоны жировой ткани и активные вещества, регулирующие чувствительность инсулинорецепторов: лептин, адипонектин, резистин, висфатин, ФНО- α , СЖК и др., продукция которых повышается в результате увеличения массы висцерального жира, усиления липолиза и активации клеток Купфера бактериальными токсинами из воротной вены.

С учетом патогенеза НАСГ были разработаны основные направления его лечения [1, 2, 6].

Коррекция ИР – гипокалорийная диета и режим питания, полноценные физические нагрузки, назначение препаратов, восстанавливающих чувствительность рецепторов к эндогенному инсулину (бигуаниды и инсулинсенситайзеры), лечение ожирения.

Лечение СД 2 типа, ожирения, гиперлипидемии – гипокалорийная диета с ограничением содержания жиров и углеводов в рационе, строгий режим питания, ежедневные физические нагрузки, как минимум, 60 мин, назначение по показаниям сахароснижающих, гиполипидемических (статины, фибраты, никотиновая кислота) препаратов, ингибиторов аппетита или блокаторов всасывания жиров.

Восстановление функции печени и защитных свойств гепатоцитов, препятствующих прогрессированию патологического процесса, – диета, стол № 5, полноценное питание с ограничением жиров и простых углеводов (сахар), предпочтение растительным жирам,

а также применение лекарственных средств с гепатотропным эффектом: *эссенциальные фосфолипиды* (ЭФЛ), силимарин, аминокислоты, урсодезоксихолевая кислота и различные комбинированные препараты. Медикаменты этой группы оказывают прямое или опосредованное противовоспалительное, дезинтоксикационное, антифибротическое, холерегулирующее действие, нормализуют функции печени и устраняют нарушения метаболизма в ней. Активное вещество для производства препаратов на основе ЭФЛ и силимарина получают из растительного сырья.

Учитывая патогенез НАСГ и основные задачи по предотвращению повреждения ткани печени, использование в схемах базисной терапии НАСГ препаратов, содержащих ЭФЛ, при накоплении достаточного опыта и доказательств может рассматриваться в качестве ведущих позиций. ЭФЛ обладают хорошей переносимостью, отсутствием выраженных побочных эффектов, безопасностью и возможностью длительного применения, что является решающими факторами в пользу выбора данной группы препаратов. Доказана их важная роль в восстановлении структуры клеточных мембран. Все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на $\frac{2}{3}$ (мембрана митохондрий – на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатидилхолином, остальная часть приходится на фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и их производные. Фосфатидилхолин, действуя наподобие «мембранного клея», восстанавливает структуру и функции поврежденных мембран, усиливает защиту гепатоцитов от повреждающего действия токсических агентов, предотвращает потерю клетками ферментов и других активных веществ, что значительно ускоряет восстановление печени при токсическом воздействии, замедляет жировую инфильтрацию печени, фиброз, увеличи-

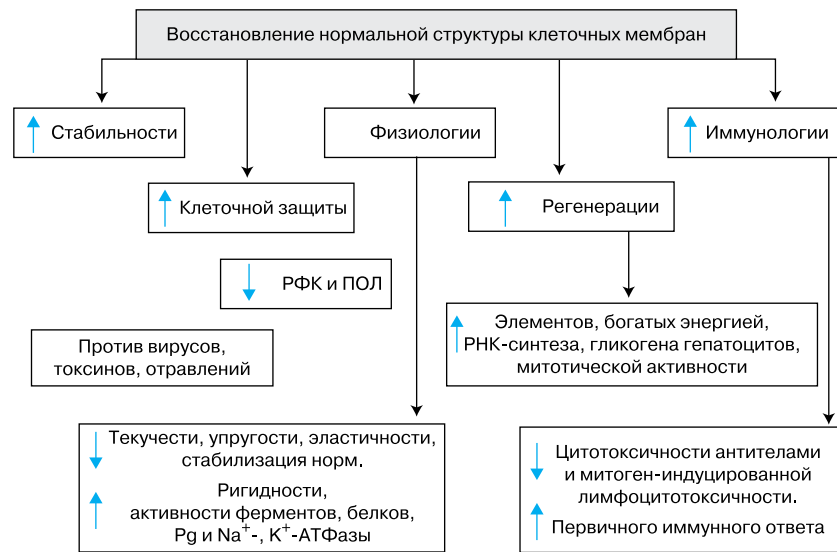


Рис. 1. Восстановление структуры клеточных мембран под действием эссенциальных фосфолипидов [Ratziu V., Gizal P., Munteanu M. et al., 2007]

вает синтез клетками РНК и белка, ускоряет регенерацию. ЭФЛ участвуют в поддержании нормальной текучести и репарации мембран, в защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения и в активации антиоксидантных процессов. В результате при восстановлении качественных характеристик и целостности клеточной мембраны, логично повышение чувствительности и активности встроенных в нее белковых рецепторов. Помимо структурной функции, фосфолипиды активируют процессы молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клетки, стимулируют активность различных ферментных систем. ЭФЛ обеспечивают замедление синтеза коллагена и повышение активности коллагеназы, что проявляется антифибротическим эффектом (рис. 1) [2, 15].

Группа лекарственных препаратов, содержащих ЭФЛ, на современном лекарственном рынке представлена довольно большим ассортиментом, что порой затрудняет выбор врача. Для более эффективного влияния на различные патологические процессы в печени при НАСГ целесообразно использовать комплексные препараты. Учитывая эти требования, оптимальным является препарат

«Фосфоглив», эффективность которого доказана многолетним (с 1999 г.) положительным опытом как при монотерапии, так и в составе комплексного лечения НАЖБП. Препарат «Фосфоглив» является комбинированным гепатопротектором, содержащим фосфатидилхолин и тринатриевую соль *глицирризиновой кислоты* (ГК). Фармакологические эффекты ЭФЛ, входящих в состав препарата, описаны выше. ЭФЛ также обладают гипогликемическим и гиполипидемическим действием за счет преобразования нейтрального жира и холестерина в легкометаболизирующиеся формы. ГК обладает противовоспалительным эффектом, ингибируя гистаминовую, серотониновую, брадикининую и другие воспалительные реакции. Кроме того, ГК уменьшает сосудистую проницаемость, оказывает антипролиферативное и антикининовое действия. Усиливая индукцию апоптоза раковых клеток, проявляет противоканцерогенный эффект. ГК обладает также антиоксидантными, противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Важным свойством глицирризиновой кислоты является способность потенцировать эффекты ЭФЛ. «Фосфоглив» является рациональным выбором лекарствен-

ного средства в патогенетической терапии НАСГ [3, 6].

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ в ЦКБ № 1 ОАО «Российские железные дороги» было проведено открытое сравнительное контролируемое клиническое исследование, цель которого состояла в изучении эффективности препарата «Фосфоглив» при лечении больных НАСГ различной степени активности.

Материал и методы исследования

В исследование включены 88 больных НАСГ различной степени активности в возрасте 18–75 лет. Женщин было 47 (53,4%), мужчин – 41 (46,6%). Средний возраст женщин 56,4±19,8 года, мужчин – 51,8±20,7 года.

Основанием для диагноза НАСГ служили длительное и необъяснимое повышение активности АсАТ и АлАТ сыворотки крови, наличие абдоминального ожирения, СД 2 типа, НТГ, ИР и/или гиперлипидемии, при исключении алкогольного, вирусного, лекарственного, аутоиммунного, генетического генеза поражения печени [12, 20]. Диагноз подтверждали результаты дополнительных методов исследования: УЗИ печени (рис. 2, признаки жировой дистрофии и воспаления гепатоцитов) [16], неинвазивного био-

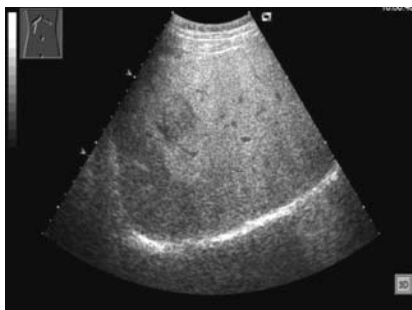


Рис. 2. Ультразвуковая картина при жировой дистрофии печени. Гепатомегалия, симптом «белой печени», гиперэхогенность паренхимы печени с дистальным затуханием эхопроводимости, нечеткая визуализация «рисунка» печени – ее сосудов и протоков [Резанцев А.А., 2009]

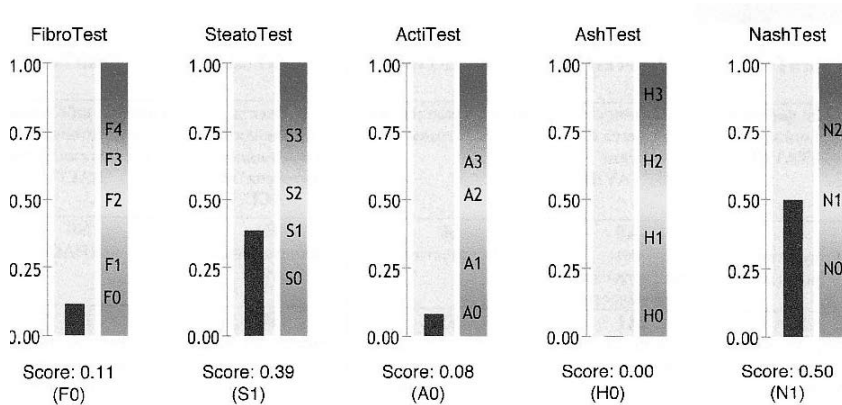


Рис. 3. ФиброМакс Тест.

Fibro Test и Steato Test интерпретируются для хронического гепатита В и С, неалкогольного стеатоза. Nash Test интерпретируется для неалкогольного стеатоза. Ash Test интерпретируется для алкогольного стеатоза. Acti Test интерпретируются для хронического гепатита В и С. Степень активности и стадия фиброза определяются по шкале Metavir. F (стадия фиброза) – 0; S (тяжесть заболевания стеатозом) – 1; A (активность процесса) – 0; H (тяжесть заболевания алкогольным стеатозом) – 0; N (тяжесть заболевания неалкогольным стеатогепатитом) – 1

химического теста «ФиброМакс» (рис. 3) [21] или гистологического изучения биоптата печени (рис. 4) [11]. Биопсия печени проведена 65 больным иглой Менгини под контролем УЗИ или при лапароскопии. Выявленные при гистологическом исследовании изменения печени классифицированы по E. Brunt [11]. Пациенты имели НАСГ разной степени активности: у 39 больных (60%) обнаружена минимальная, у 19 (29,2%) – средняя и у 7 (10,8%) – высокая степень. У 11 человек выявлен фиброз печени I стадии (12,5%), у 8 пациентов (9,0%) – фиброз II стадии.

53 больным для оценки активности НАСГ (Nash Test) проведен неинвазивный тест «ФиброМакс». У 34 (64,2%) из них выявлена минимальная активность, у 14 (26,4%) – средняя и у 5 (9,4%) – высокая степень активности НАСГ [21].

Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз НАСГ, возраст 18–75 лет, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, а также заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных препаратов.

Степень ожирения оценивали по расчету ИМТ и индекса талия–бедро (ИТБ). Все пациенты имели

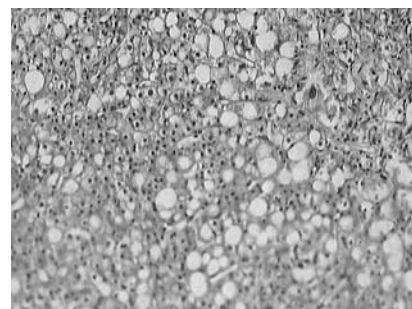


Рис. 4. Гистологическая картина печени при НАСГ. Диффузный стеатоз с преимущественной локализацией в зоне 3 ацинуса внутриклеточных крупных капель жира, баллонная дистрофия гепатоцитов, липогранулемы, мягкое лобулярное воспаление ИГА 5-6 с преобладанием мононуклеарной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, ×400 [Шестакова Л.А., 2009]

избыточную массу тела: ИМТ составил более 25 кг/м² и ИТБ – более 0,9. Также у всех исследуемых выявлены нарушения липидного обмена различных видов и степени выраженности, уровень ТГ был более 2,0 ммоль/л у 53 (60,2%) больных, снижение уровня холестерина-ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л – у 48 (54,5%) пациентов.

Состояние углеводного обмена оценивали с учетом критериев диагностики СД 2 типа, предложенными ВОЗ [5]: СД 2 типа – уровень глюкозы натощак выше 7,0 ммоль/л,

Динамика биохимических показателей на фоне лечения препаратом «Фосфоглив» в сравнении с результатами исследования контрольной группы

Показатель (норма)	До лечения		День лечения					
			15-й		30-й		60-й	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
АлАТ (до 40 ЕД/л)	185±18,3	165±11,3	112±11,2	135±9,3*	40,2±6,4	98,5±7,3 ***	33,1±5,2	58,7±4,1***
АсАТ (до 40 ЕД/л)	146±17,6	138±14,6	83,9±15	103±10,7*	54,9±6,3	79,7±8,3**	31,5±2,5	43,9±3,6**
ГТПП (5–50 ЕД/л)	175±19,8	162±17,7	118±15,7	142±15,9*	74,9±5,2	103±12,8**	44,9±3,1	67,7±9,3**
ХС-ЛПВП (0,7–2,0 ммоль/л)	0,3±0,06	0,4±0,05	0,8±0,15	0,5±0,16*	1,2±0,09	0,9±0,11 **	1,6±0,06	1,3±0,07**
ТГ (до 2,0 ммоль/л)	6,3±1,6	7,7±1,9	4,8±1,3	6,9±1,2 *	2,2±0,1	4,5±1,1 **	1,6±0,2	3,2±0,9 *
ОХС (до 6,0 ммоль/л)	12,4±2,5	14,1±2,3	9,5±1,0	10,8±1,5*	6,9±0,7	8,4±1,3 *	5,2±0,3	7,8±1,1 **
Глюкоза (до 6,1 ммоль/л)	8,8±1,5	8,3±1,8	5,8±1,3	7,2±1,1 *	5,2±0,9	6,8±0,7 *	5,4±0,2	6,1±0,5 *

При сравнении результатов 1-й и 2-й (контрольной) групп – * $p > 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

а через 2 ч после нагрузки глюкозой – выше 11,1 ммоль/л; НТГ – содержание глюкозы натощак меньше 7,0 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки глюкозой – 8,0–11,0 ммоль/л; нарушение регуляции глюкозы – гипергликемия натощак больше 6,1 и меньше 7,0 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки глюкозой меньше 7,8 ммоль/л. У 27 (30,7%) человек нарушений углеводного обмена не выявлено, у 5 (5,7%) пациентов обнаружено нарушение регуляции глюкозы, у 10 (11,4%) – НТГ, у 46 больных (52,3%) – СД 2 типа разной степени тяжести. По данным анамнеза, длительность СД 2 типа составила от 0 до 25 лет, у 17 пациентов СД 2 типа и НТГ были выявлены впервые, 32 пациента с СД 2 типа до начала исследования получали гипогликемическую терапию.

Все исследуемые имели проявления ИР, наличие которой определяли по результатам расчетных индексов [1, 5, 14].

Homeostasis Model Assessment (НОМА-IR) – метод оценки чувствительности к инсулину и его секреции (чем выше значения НОМА-IR, тем ниже чувствительность к инсулину и выше ИР) по формуле:

$$(I_{0x}Go)/22,5,$$

где I_{0x} – базальное содержание инсулина в крови (в мкМЕ/мл), Go – базальное содержание глю-

козы в крови (в мг/дл); наличие ИР констатировали при получении значений выше 3,0.

QUantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) по формуле: $1/[\log(I_{0x})+\log(Go/18)]$ (наличие ИР устанавливали при получении результата ниже 1,5).

Больные были разделены на две сравнимые по полу и возрасту группы. В 1-ю группу (основную) включено 45 больных, из них 24 (53,3%) женщины и 21 (46,6%) мужчина. 2-ю группу (контрольную) составили 43 больных, 22 (51,2%) женщины и 21 (48,8%) мужчина. Все больные НАСГ получали диету с ограничением животных жиров и углеводов в сочетании с физическими нагрузками, а также базисную терапию по поводу СД, дислипидемии, артериальной гипертензии. Пациентам 1-й группы назначали терапию препаратом «Фосфоглив» по схеме: первые 10 дней раствор лиофилизата внутривенно в дозе 5 г в сутки, затем в течение 60 дней внутрь по 2 капсулы 3 раза в день. Пациентам 2-й группы дополнительную медикаментозную терапию не проводили. Контроль лечения осуществляли на 15-й, 30-й и 60-й день после его начала. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям: динамике клинических симптомов (0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – симптом

слабо выражен, 2 балла – умеренно выражен и 3 балла – выражен сильно) – астенического (слабость, утомляемость, нарушение настроения и сна), диспептического (тошнота, отрыжка, чувство горечи во рту, метеоризм, нарушение стула), болевого (тяжесть или боль в правом подреберье); данных физикального обследования – ИМТ, размеры печени по Курлову; биохимическим показателям сыворотки крови (АлАТ, АсАТ, ГТПП, ТГ, общий холестерин, холестерин-ЛПВП, глюкоза крови натощак, расчетные индексы ИР); ультразвуковым параметрам (размеры печени, однородность печеночного рисунка). Переносимость терапии оценивали на основании анализа нежелательных явлений во время лечения (наличие, вид, степень выраженности, связь с терапией).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование завершили 83 (94,3%) пациента – 43 (95,6%) больных основной и 40 (93,0%) контрольной группы. Причинами прекращения лечения стали: в четырех случаях – необоснованная неявка больных на контрольное исследование, в одном случае

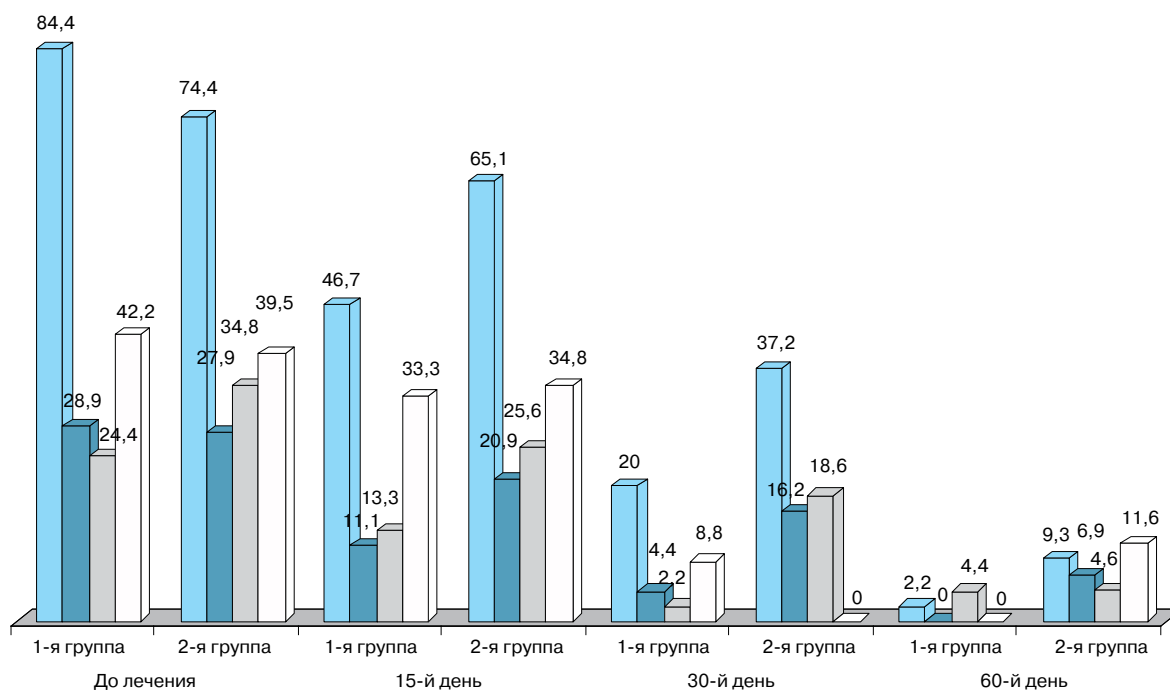


Рис. 5. Динамика клинических симптомов у пациентов с НАСГ на фоне приема препарата «Фосфоглив» в сравнении со 2-й (контрольной) группой

– нежелание пациента продолжать наблюдение вследствие появления кожной аллергической реакции на парентеральное введение препарата.

До назначения лечения астенический синдром диагностирован у пациентов обеих групп: в 1-й группе общую слабость отмечали 84,4% ($n=38$) больных, повышенную утомляемость – 28,9% ($n=13$), ухудшение настроения – 24,4% ($n=11$), нарушение сна – 42,2% ($n=19$). У пациентов 2-й группы общую слабость отмечали 74,4% ($n=32$) больных, повышенную утомляемость – 27,9% ($n=12$), ухудшение настроения – 34,8% ($n=15$), нарушение сна – 39,5% ($n=17$), тяжесть в правом подреберье – 44,1% ($n=19$), диспептические симптомы – 30,2% ($n=13$). На фоне лечения устранение астенических симптомов (0–1 балл) к 15-му дню отметили 35,6% ($n=16$) пациентов 1-й группы и 16,3% ($n=7$) 2-й группы. В целом наиболее достоверное, по сравнению со 2-й (контрольной) группой, улучшение самочувствия наблюдалось на 60-й день лечения у пациентов 1-й группы – 95,6%

($n=43$) ($p<0,001$). Во 2-й группе существенное (0–1 балл) улучшение самочувствия отметили лишь 72,5% ($n=29$) пациентов (рис. 5). Также на фоне терапии в 1-й группе отмечалось более эффективное и быстрое купирование проявлений диспепсии и тяжести в правом подреберье уже при контроле на 30-й день лечения у всех 95,6% ($n=43$) закончивших исследование пациентов в сравнении с контрольной группой – 48,8% ($n=21$).

Динамика показателей осмотра – ИМТ и размеров печени по Курлову – в обеих группах оказалась слабopоложительной. В 1-й группе до лечения ИМТ составил $43,7\pm 6,2$ кг/м², с признаками абдоминального ожирения было 48,9% ($n=22$) пациентов, с избыточной массой тела (ИМТ 25–30 кг/м²) – 46,7% ($n=21$). В контрольной группе ИМТ – $41,6\pm 7,6$ кг/м² пациентов с абдоминальным ожирением было 55,8% ($n=24$), с избыточной массой тела – 39,5% ($n=17$).

На 60-й день лечения достоверного снижения ИМТ не выявлено, ИМТ в 1-й группе составил $35,2\pm 2,1$ кг/м², в контрольной

– $39,2\pm 2,8$ кг/м² ($p>0,01$). В целом, соблюдая диету, удалось похудеть 11 (24,4%) пациентам 1-й группы в среднем на 6,3 кг. На фоне улучшающегося самочувствия и снижения массы тела отмечалось и повышение качества жизни, что в большей степени способствовало расширению активного режима, нормализации образа жизни и питания. За 60 дней лечения сократился вертикальный размер печени по Курлову (по правой среднеключичной линии) в среднем до $110\pm 8,4$ мм у пациентов 1-й группы и на $123\pm 11,9$ мм – 2-й группы ($p>0,01$).

При оценке биохимических показателей сыворотки крови (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ТГ, глюкоза) исходно достоверных различия между показателями обеих групп не обнаружено (см. таблицу). Во всех группах обнаружено повышение активности АлАТ (в 1-й группе – $184,9\pm 18,3$ ЕД/л, во 2-й – $165\pm 11,3$ ЕД/л), АсАТ (соответственно $145,6\pm 17,6$ ЕД/л и $138,1\pm 14,6$ ЕД/л), ГГТП ($175,2\pm 19,8$ ЕД/л и $162,4\pm 17,7$ ЕД/л). На фоне проводимой терапии у пациентов 1-й группы отмечено более досто-

верное уменьшение активности АлАТ до $33,1 \pm 5,2$ ЕД/л, АсАТ – до $31,5 \pm 2,5$ ЕД/л, ГГТП – до $44,9 \pm 3,1$ ЕД/л по сравнению с результатами контрольной группы, в которой активность АлАТ снизилась до $58,7 \pm 4,1$ ЕД/л, АсАТ – до $43,9 \pm 3,6$ ЕД/л и ГГТП – до $67,7 \pm 9,3$ ЕД/л ($p < 0,05$).

У всех больных, включенных в исследование, имелись нарушения липидного обмена в виде гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, снижения уровня холестерина-ЛПВП. До лечения в 1-й группе уровень ТГ составил $6,3 \pm 1,6$ ммоль/л, общего холестерина – $12,4 \pm 2,5$ ммоль/л, холестерина-ЛПВП – $0,3 \pm 0,06$ ммоль/л. Во 2-й группе уровень ТГ $7,7 \pm 1,9$ ммоль/л, общего холестерина – $14,1 \pm 2,3$ ммоль/л, холестерин-ЛПВП – $0,4 \pm 0,05$ ммоль/л.

На 30-й день лечения уровень ТГ снизился в 1-й группе до $2,2 \pm 0,1$ ммоль/л, то есть достоверно значимо по сравнению с уровнем ТГ во 2-й группе – снижение до $4,5 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$).

На 60-й день лечения в 1-й группе статически достоверно возросло содержание холестерин-ЛПВП до $1,6 \pm 0,06$ ммоль/л по сравнению с контрольной группой, в которой холестерин-ЛПВП повысился в среднем до $1,3 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,01$). При сравнении результатов исследования также выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня общего холестерина в 1-й группе ($5,2 \pm 0,3$ ммоль/л) по сравнению с контрольной ($7,8 \pm 1,1$ ммоль/л).

Динамика состояния углеводного обмена, оцениваемая по уровню глюкозы и расчетному индексу *НОМА-IR*, выявила тенденцию к нормализации этих показателей на фоне проводимой терапии. До лечения СД 2 типа был диагностирован у 45 больных (51,1%). СД 2 типа средней тяжести наблюдался у 31 пациента, причем 7 человек постоянно принимали сахароснижающие препараты (при этом инсулиносенситайзеры – метформин был назначен эндокринологами

4 пациентам). СД 2 типа легкого течения диагностирован у 14 пациентов, которые по рекомендациям эндокринологов находились только на диетотерапии. При отсутствии СД 2 типа у всех остальных 33 (37,5%) исследуемых отмечались признаки ИР. По данным ПГТТ, нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 10 (11,4%) пациентов, нарушение регуляции глюкозы – у 6 (13,6%), гиперинсулинемия натощак при нормальных значениях глюкозы в сыворотке крови – у 17 (37,7%), у всех больных до лечения соотношение ТГ и холестерин-ЛПВП составило более 1,32. Уровень глюкозы в сыворотке крови до лечения в 1-й группе в среднем составил $9,1 \pm 1,2$ ммоль/л, определившись выше допустимых показателей у 33 (73,3%) пациентов. Во 2-й группе уровень гликемии в среднем составил $9,9 \pm 1,7$ ммоль/л, выше допустимых показателей он был у 23 (53,4%) человек.

В ходе лечения уровень гликемии в 1-й группе снизился до нормальных значений ($5,4 \pm 0,2$ ммоль/л), во 2-й группе он составил $8,9 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,05$). Индекс *НОМА* до лечения в 1-й группе составил в среднем $8,5 \pm 3,9$ у 31 (68,8%) пациента, в контрольной группе – $7,5 \pm 4,2$ у 27 (62,7%) пациентов. На 60-й день лечения индекс *НОМА* в 1-й группе нормализовался (до $2,5 \pm 0,6$), во 2-й группе он составил $7,3 \pm 3,6$ ($p < 0,1$).

В целом в состоянии углеводного обмена статистически значимых различий между значениями до лечения и на 60-й день терапии получено не было, кроме показателя гликемии натощак ($p < 0,05$), который регистрировался не только у пациентов с ИР, но и у больных с СД 2 типа. Нормализация биохимических показателей, отражающих состояние печени, липидного и углеводного обменов, а также характеризующих патогенетические и морфологические проявления НАСГ, свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса и увеличении объема функционирующей ткани печени. При

этом нельзя исключить, что купирование механизмов прогрессирования НАСГ обусловлено действием лекарственной композиции на основе ГК и ЭФЛ в комплексе с гиполипидемической диетой, способствующей снижению ИР. Кроме того, известно опосредованное влияние ЭФЛ на чувствительность инсулиновых рецепторов, оказывающее гипогликемический эффект [4, 33].

При УЗИ у больных обеих групп выявлены диффузные изменения печени, гепатомегалия различной степени. По данным УЗИ, достоверно значимые изменения получены только в отношении гепатомегалии, которая до лечения наблюдалась у всех исследуемых и составила в среднем в 1-й группе $205,3 \pm 19,2$ мм, во 2-й группе – $201 \pm 11,2$ мм. На 60-й день терапии размеры печени нормализовались у 86,6% ($n=42$) пациентов 1-й группы (до $155,4 \pm 7,6$ мм, $p > 0,05$), что при сравнении с данными 2-й группы (198±6,4 мм, $p > 0,1$), следует расценивать как достоверно лучший результат ($p > 0,001$). Нормализация экзогенности печени отмечена у 21 (46,6%) пациента 1-й группы и 9 (20,9%) – 2-й группы. К окончанию терапии у 24 (53,3%) больных 1-й группы и 11 (25,5%) человек 2-й группы стал визуализироваться сосудистый рисунок.

Препарат в целом хорошо переносился, в большинстве случаев побочные эффекты были невыраженные и самостоятельно прекращались при продолжении терапии или изменении дозы лекарственного средства. Один пациент выбыл из исследования по причине развившихся побочных эффектов при парентеральном применении препарата (кожная сыпь и зуд). Среди незначительных побочных эффектов от приема «Фосфоглива» наблюдались: изменения консистенции стула с частотой более 2-х раз в сутки – оформленный или кашицеобразный, необильный у 6 (13,3%) пациентов; диспепсия (изжога, отрыжка воздухом, горечь во рту)

– у 5 (10,4%) больных, которая возникла при приеме препарата в капсулах и проходила при смене режима приема препарата; на фоне использования парентеральной формы препарата отмечались кожные реакции у 3 (6,7%) и артериальная гипертензия у 2 (2,2%) больных, при назначении препарата per os они исчезли.

Вывод

Включение препарата «Фосфоглив» в комплексное лечение больных НАСГ приводит к более быстрому и достоверному улучшению их самочувствия, нормализации биохимических показателей крови по сравнению с результатами лечения пациентов, которым

назначали только диету и комплекс физических нагрузок. Препарат «Фосфоглив» обладает благоприятным профилем переносимости и способствует предотвращению прогрессирования болезни и развития цирроза печени.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. Арх. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 5.
2. Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Consilium medicum, приложение «Гастроэнтерология». – 2008. – № 2. – С. 3–5.
3. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М., 2005. – 316 с.
4. Карнейро М. де Мур. Неалкогольный стеатогепатит // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2001: 2. 12–5.
5. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕД-пресс информ. – 2007. – С. 19–27.
6. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. и др. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2003. – № 1. – С. 35–39.
7. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
8. Baldrige A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F. et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study // J. Pediatr. – 1995. – Vol. 127. – P. 700–704.
9. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132 – P. 112–117.
10. Bellentani S., Tiribelli C. The spectrum of liver disease in general population: lesson from the Dionysos study // J. Hepatol. – 2001 – Vol. 35. – P. 5317–5324.
11. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology // Sem. Liv. Dis. – 2001.–Vol. 21.– P. 3–16.
12. Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // Am J. Gastroenterol. – 2003 – Vol. 98 – P. 955–956.
13. Day C., James O.F.W. Steatohepatitis: A tale of two «hits» // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 842–845.
14. Katz A. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simpl, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans // J. Clin. Epidemiol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 24021–24030.
15. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and Practice. 2nd ed. Berlin – 2006.
16. Lonardo A., Bellini M., Tondelli E. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the «bright liver syndrome»: should a recently expanded clinical entity be further expanded? [Letter] // Am J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90 – P. 2072–2074.
17. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clinic Proc. – 1980 – Vol. 55 – P. 43–48.
18. Nagata K., Suzuki H., Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis // J. Toxicol. Scien – 2007. – Vol. 32. – Т. 5. – P. 453–468.
19. Poonawala A. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis, a case control study // Hepatology. – 2000. – Vol. 32 – P. 689–692.
20. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // Hepatology. – 1990. – Vol. 11. – P. 74–80.
21. Ratziu V., Giral P., Munteanu M., Messous D. et al. Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2007. – Vol. 25 – P. 207–218.
22. Wanless I.R. et al. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // Hepatology. – 1990. – Vol. 11. – P. 748–750.