

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, А.И. Чернобай, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

Эффективность гепатопротекторов-синергистов в лечении неалкогольного стеатогепатита

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины – является предметом многочисленных исследований и вызывает повышенный интерес со стороны врачей разных специальностей.

В последнее время проведен ряд рандомизированных исследований, показавших эффективность использования эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в лечении НАЖБП, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ): ЭФЛ достоверно уменьшают степень воспалительной активности, снижают повышенные значения ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ, ГГТП), выраженность стеатоза печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и эластометрии.

В Украине представлен отечественный препарат ЭФЛ Л'эсфаль («Фармак»), сохраняющий в полной мере весь терапевтический потенциал ЭФЛ: 1 мл раствора для инъекций содержит 50 мг фосфатидилхолина из соевых бобов, что соответствует 250 мг в 1 ампуле. Препарат оказывает цитопротекторный (восполнение дефицита разрушенных фосфолипидов мембран гепатоцитов), антиоксидантный (ЭФЛ связывают продукты перекисного окисления липидов), противовоспалительный, иммуномодулирующий, антифибротический (стимуляция фермента коллагеназы), дезинтоксикационный эффекты, нормализует метаболизм липидов и белков.

Данные отечественных ученых о применении препарата Л'эсфаль при заболеваниях печени свидетельствуют о его терапевтической эффективности: механизмами действия Л'эсфаль при различной патологии печени (алкогольных, неалкогольных, лекарственных, радиационных, экологических повреждениях) являются снижение цитолитической активности, уменьшение апоптоза клеток, препятствование процессам фиброгенеза и развитию цирроза, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и универсальная цитопротекция.

Антраль – отечественный гепатопротектор, который более 15 лет успешно используется в терапевтической и гастроэнтерологической практике при лечении гепатобилиарной патологии. Препарат представляет собой координационное соединение, содержащее алюминий и аминокислотную кислоту. Комплексы металлов с органическими лигандами, в том числе с аминокислотными кислотами, характеризуются низкой токсичностью, продолжительным лечебным эффектом, отсутствием выраженных побочных явлений. Антраль обладает широким спектром фармакологической и терапевтической активности и оказывает гепатопротекторное, пролонгированное противовоспалительное, антиэкссудативное, антиоксидантное, болеутоляющее, иммуномодулирующее, жаропонижающее, капилляропротекторное действие.

Материалы и методы

На кафедре гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования проведены постмаркетинговые исследования отечественных гепатопротекторов Л'эсфаль и Антраля. Целью настоящего исследования было изучить клинические эффекты сочетанного применения

гепатопротекторов Л'эсфаль и Антраля в течение НАСГ.

Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 37 до 62 лет (средний возраст составил 51,42±3,93 года) с впервые установленным диагнозом НАСГ умеренной степени активности; из них 8 мужчин (26,6%) и 22 женщины (73,3%). Масса тела больных варьировала в пределах от 78 до 109 кг (в среднем 87,21±1,36 кг). Ожирение I-II степени отмечалось у 21 (70%) пациента, преимущественно у женщин (n=17; 80,9%), индекс массы тела (ИМТ) у этих больных составил в среднем 31,52±0,61 кг/м² (p<0,05).

Критерием включения в исследование был установленный диагноз НАСГ. У 1/3 пациентов имели место сопутствующие проявления метаболического синдрома (ожирение, гипертоническая болезнь, гипергликемия). Критерии исключения – алкогольная и наркотическая зависимость, сахарный диабет I типа, инфицирование вирусами гепатита В, С, D, цирроз печени, лекарственные поражения печени, аутоиммунные заболевания печени, опухоли печени, идиопатический гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов.

Верификация диагноза НАСГ основывалась на сборе анамнеза, данных физикального осмотра, исключения маркеров вирусных гепатитов В, С, D и аутоиммунных маркеров, результатах клинического анализа крови. Для оценки функционального состояния печени проводились биохимические исследования сыворотки крови, включающие определение АСТ, АЛТ, ГГТП, общего билирубина и его фракций, общего белка и его фракций, щелочной фосфатазы. Для характеристики липидного спектра сыворотки крови определяли уровень β-липопротеинов, общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов; рассчитывали коэффициент атерогенности. У всех пациентов определяли уровень глюкозы крови натощак, исследовали содержание гликозилированного гемоглобина, выполняли фиброгастродуоденоскопию и УЗИ органов брюшной полости.

В соответствии с целью исследования все участники на фоне диетических и режимных рекомендаций получали в сочетании отечественные гепатопротекторы компании «Фармак»: Л'эсфаль (ЭФЛ из соевых бобов) по 5-10 мл внутривенно на аутокрови пациента (в разведении 1:1) 1 р/сут и пероральный препарат Антраль по 1 таблетке 3 р/сут после приема пищи на протяжении 10 дней пребывания в стационаре с продолжением приема Антраля в той же дозировке на амбулаторном этапе еще в течение 20 дней.

В качестве критериев эффективности лечения были приняты динамика клинических проявлений, результаты биохимических исследований и УЗИ.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с НАСГ большинство составили женщины, что совпадает с данными других исследований, указывающих на более высокую встречаемость заболевания у женщин (соотношение мужчин и женщин – 1:3) с избыточной массой тела (ИМТ >30 кг/м²). Бессимптомное течение НАСГ отмечалось у 4 (13,3%) из 30 участников, что согласуется с данными других авторов и подтверждает неспецифичность клинической картины заболевания.

Основными жалобами у всех включенных в исследование были общая слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, «надлом в достижениях», что соответствовало астеническому синдрому. Диспепсические проявления включали тяжесть и чувство распирания в правом подреберье, снижение аппетита у 17 (56,7%). Неудовлетворительная переносимость жирной пищи отмечалась у 11 (36,6%) больных, алкоголя – у 14 (46,6%) участников, медикаментов (аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков) – у 10 (33,3%) пациентов; чувство дискомфорта в животе – у 20 (66,6%), неустойчивый стул – у 12 (40%) лиц с НАСГ.

При объективном обследовании у 10 (33,3%) пациентов с НАСГ отмечалась невыраженная субиктеричность склер. Умеренный болевой синдром в области правого подреберья имел место у 16 (53,3%) больных НАСГ. Пальпаторно гепатомегалия определялась у всех 30 (100%) участников исследования: печень выступала из-под края реберной дуги на 2-3 см, что подтверждалось при УЗИ органов брюшной полости. Спленомегалия выявлялась у 2 (6,6%) пациентов, геморрагический синдром – у 3 (10%), что свидетельствовало о возможном формировании цирроза печени как исхода НАСГ (табл. 1).

Данные клинического анализа крови свидетельствовали о том, что у 10 (33,3%) больных НАСГ до лечения имели место увеличение содержания лейкоцитов – 9,32±0,44×10⁹/л (p<0,01), СОЭ – 21,86±1,59 мм/ч (p<0,01); у 7 (23,3%) пациентов выявлено снижение уровня тромбоцитов.



Т.Д. Звягинцева

Важным критерием оценки функционального состояния печени у больных НАСГ являются биохимические показатели сыворотки крови (табл. 2).

У всех обследованных больных отмечалось повышение значений АЛТ в 3,7 раза (p<0,001) и АСТ в 4,8 раза (p<0,001), что свидетельствует об имеющемся у пациентов синдроме цитолиза умеренной степени активности. Повышение уровня общего билирубина в 2 раза изначально определялось у 17 (56,7%) пациентов и составляло 34,42±2,11 мкмоль/л (p<0,001). Активность ферментов холестаза – щелочной фосфатазы и ГГТП – была повышена в 2 и 1,4 раза соответственно и составляла 3,1±0,25 ммоль/лчч⁻¹ (p<0,001) и 6,1±1,2 ммоль/лчч⁻¹ (p<0,001) соответственно. При оценке мезенхимально-воспалительного синдрома концентрация гамма-глобулинов была повышена в 1,8 раза (p<0,01) и составляла 22,3±2,8 г/л (p<0,01). Таким образом, у исследуемых пациентов с НАСГ отмечалось наличие умеренно выраженных цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов.

Изменение липидного спектра сыворотки крови характеризовалось повышением ОХС в 1,5 раза (p<0,001), триглицеридов в 2,8 раза (p<0,001), коэффициента атерогенности в 1,8 раза (p<0,001), снижением ЛПВП в 1,5 раза (p<0,001). При УЗИ органов брюшной полости у всех исследуемых пациентов наблюдалось увеличение размеров печени, структура паренхимы печени была однородной. Отмечались следующие признаки заболевания: диффузная неоднородность печени (т. н. яркая печень) с различной степенью выраженности жировой инфильтрации органа (чаще выявлялся стеатоз II степени), что проявляется повышенной эхогенностью, нечеткостью сосудистого рисунка и дистальным затуханием эхо-сигнала. Допплерография воротной и селезеночной вены не выявила патологических отклонений. Спленомегалия определялась у 2 (6,6%) пациентов с НАСГ.

На фоне НАСГ наблюдались изменения билиарной системы в виде нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди. Билиарный сладж при УЗИ определялся

Таблица 1. Динамика клинических синдромов у больных НАСГ на фоне терапии препаратами Л'эсфаль и Антраль

Клинический симптом	До лечения	После лечения
Астеновегетативный	30 (100%)	2 (6,6%)
Диспепсический	17 (56,6%)	4 (23,5%)
Абдоминальный болевой	16 (53,3%)	1 (6,2%)
Дискомфорт в правом подреберье	20 (66,6%)	2 (10%)
Гепатомегалия	30 (100%)	5 (16,6%)
Спленомегалия	2 (6,6%)	2 (6,6%)
Геморрагический синдром	3 (10%)	3 (10%)

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показателів крові у больних НАСГ до і після лікування препаратами Л'есфаль і Антраль

Показатель	Контрольна група	До лікування	Після лікування
АЛТ, ммоль/лхч ⁻¹	0,47±0,04	1,74±0,06*	0,49±0,02**
АСТ, ммоль/лхч ⁻¹	0,38±0,06	1,84±0,08*	0,42±0,01**
ЩФ, ммоль/лхч ⁻¹	1,51±0,20	3,1±0,25*	1,7±0,24**
Общий білірубін, мкмоль/л	16,95±1,2	34,42±2,11*	20,16±2,09**
Альбумін, г/л	56,7±3,8	47,5±5,1*	55,2±6,64**
Гамма-глобулін, г/л	13,79±0,93	22,3±2,8*	114,4±2,1**
ОХС, ммоль/л	5,12±0,09	7,5±0,14*	6,3±0,18
β-Липопротеїни, ед.	43,13±2,6	72,19±2,9*	48,16±3,1**
Тригліцериди, ммоль/л	1,54±0,14	4,34±0,12*	4,32±0,16
ЛПВП, ммоль/л	1,54 ±0,19	1,06±0,05*	1,32±0,07**
ЛПНП, ммоль/л	3,02±0,17	4,12±0,17*	3,42±0,14**
ЛПОНП, ммоль/л	0,23±0,29	0,58±0,16*	0,34±0,20**
ОХС/ЛПНП (коефіцієнт атерогенності)	2,52±0,05	4,34±0,12*	2,98±0,09**
ГТПП, ммоль/лхч ⁻¹	4,1±0,18	6,1±1,2*	4,2±0,17**
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,65	6,19±0,32*	5,63±0,42**
Тимолова проба, ед	2,0±0,2	4,7±0,5*	2,8±0,2**

Примечания: * достоверная разница между показателями контрольной группы и до лечения; ** достоверная разница между показателями исследуемой группы до и после лечения.

у 10 (33,3%) пациентов. При проведении компьютерной томографии у 6 (20%) пациентов фиксировались неоднородное снижение плотности печеночной паренхимы по сравнению с селезенкой (селезенка визуализировалась в виде подковы, более яркая), более высокая плотность внутрипеченочных сосудов воротной и нижней полой вены по сравнению с печеночной тканью.

В результате сочетанного лечения гепатопротекторами Л'есфаль и Антраль на протяжении 10 дней пребывания в стационаре у пациентов с НАСГ отмечалась выраженная положительная динамика уже на 4-5-й день терапии: достоверно уменьшились проявления астеновегетативного синдрома, к концу лечения жалобы на умеренную общую слабость и утомляемость предъявляли 2 (6,6%) пациента. Выраженность диспепсического синдрома также значительно уменьшилась: чувство тяжести в правом подреберье и горечь во рту продолжали беспокоить менее интенсивно 4 (23,5%) пациентов из 17 имевших указанные симптомы до лечения (следует отметить, что эти 4 больных не соблюдали диетические рекомендации). Снижение проявлений диспепсического синдрома под влиянием проводимой терапии свидетельствует об уменьшении метаболической интоксикации у пациентов. Умеренный болевой синдром сохранялся у 1 (6,2%) больного из 16 до лечения, ощущение дискомфорта в правом подреберье – у 2 (10%) участников из 20 до лечения.

При пальпации размеры печени уменьшились в среднем на 1-1,5 см у 19 (63,3%) пациентов и достигли нормальных величин у 8 (26,6%) больных, что свидетельствует о положительной терапевтической динамике (отмечалась регрессия клинических симптомов заболевания) под влиянием лечения обоими препаратами и подтверждает выраженное гепатопротекторное и противовоспалительное действие указанных средств. После 10-дневного курса терапии незначительное увеличение печени наблюдалось у 5 (16,6%) больных из 30, что требует более длительного лечения обоими препаратами.

У 6 (28,5%) больных из 21 участника с избыточной массой тела отмечалось снижение веса в среднем на 3-4 кг за 10 дней лечения, ИМТ уменьшился до 28,4±0,7 кг/м² (p<0,05), у оставшихся 15 пациентов констатирована положительная тенденция к снижению массы тела, что подтверждает терапевтическую эффективность исследуемых гепатопротекторов при сочетании НАСГ с проявлениями метаболического синдрома (ожирением).

По завершении курса терапии наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов (6,48±0,31×10⁹/л; p<0,05), СОЭ (14,18±1,17 мм/ч; p<0,01) у 8 (80%) пациентов из 10 до лечения, что подтверждает противовоспалительный эффект сочетанного действия исследуемых гепатопротекторов. Терапия с использованием обоих препаратов сопровождалась увеличением содержания альбуминов сыворотки крови до 55,2±6,64 г/л, установлена достоверная тенденция нормализации содержания гамма-глобулинов (p<0,05).

После завершения терапии активность АЛТ и АСТ существенно уменьшилась и приблизилась к верхним границам нормы у здоровых лиц (p<0,001), концентрация общего билирубина снизилась до 20,16±2,09 мкмоль/л (p<0,001), активность щелочной фосфатазы и ГТПП обнаруживала достоверную тенденцию к снижению и незначительно превышала нормальные значения (p<0,001). Биохимические показатели сыворотки крови после лечения отражали противовоспалительное, гепатопротекторное действие препаратов.

Сочетанное применение отечественных гепатопротекторов – препаратов Л'есфаль и Антраль – является патогенетически обоснованным, клинически эффективным и способствует достоверному снижению или восстановлению до контрольных значений показателей цитолиза, холестаза, иммуновоспалительного синдрома (табл. 2), что подтверждает положительное терапевтическое влияние указанных средств на мембрану гепатоцита и свидетельствует об их противовоспалительном, мембрано- и гепатопротекторном, регенерирующем действии.

Л'есфаль является препаратом выбора при НАСГ, блокирует основной механизм развития данного заболевания – агрессивную липотоксичность (липотоксический стресс), уменьшает активность воспаления в печени, оказывает мембранопротекторное, антиоксидантное действие, что обусловлено эффектами содержащихся в его составе ЭФЛ на основные патогенетические механизмы развития заболевания.

Под влиянием проводимой терапии наблюдалась тенденция к нормализации липидного спектра крови: снижение уровня холестерина (у 66,6% больных), триглицеридов (у 10,8% больных), ЛПНП. Оба препарата нормализуют липидный профиль, что проявлялось гипохолестеринемическим, гиполипидемическим, гипотриглицеридемическим действием. Однако в указанный срок лечения полной нормализации липидного спектра не произошло, что свидетельствует о необходимости продолжить терапию на амбулаторном этапе более длительно (в течение месяца) с мониторингом показателей липидограммы.

Эффективность лечения подтверждается положительной динамикой структуры печени по данным УЗИ: уменьшением размеров печени у 22 (3,3%) пациентов с НАСГ, снижением эхогенности печени (критерии жировой инфильтрации печени больше соответствовали I стадии стеатоза) у 10 (33,3%) больных за 10-дневный срок пребывания в стационаре. Под влиянием проведенного лечения отмечалась положительная тенденция к восстановлению коллоидальной устойчивости желчи: билиарный сладж достоверно уменьшился у 5 (62,5%) пациентов из 8 (p<0,05). Сочетанное применение отечественных гепатопротекторов при лечении НАЖБП является

патогенетически обоснованным и клинически эффективным.

Выводы

1. НАСГ – проявление НАЖБП, требующее проведения активной противовоспалительной и антиоксидантной терапии.

2. Л'есфаль и Антраль, воздействуя на разные звенья патогенеза НАСГ, являются синергистами, оказывают потенцирующее терапевтическое действие, улучшают функциональное состояние печени, способствуют быстрому устранению симптомов заболевания и могут быть использованы для лечения больных НАСГ как в условиях стационара, так и на амбулаторном этапе.

3. При сочетанном применении препаратов показатели цитолиза восстанавливались до нормальных значений к 10-му дню лечения. Показатели липидограммы за 10 дней не достигли контрольных значений: отмечалась достоверная тенденция к снижению уровня холестерина, триглицеридов, что требует мониторинга этих показателей на амбулаторном этапе при более длительном лечении (до 1 мес). Окончательные выводы будут сделаны на основании полученных в последующем данных.

4. Собственный опыт сочетанного применения препаратов Л'есфаль и Антраль подтверждает хороший профиль их безопасности.

5. При НАСГ с высокой степенью активности для подтверждения клинической эффективности следует продолжить внутривенное введение препарата Л'есфаль (по 5-10 мл) сроком до 20 дней.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

37



Гепатопротектор для широкого кола пацієнтів!



есенціальні фосфоліпіди

клітинна мембрана гепатоцита

Покази до застосування:

- жирова дегенерація печінки¹
- гострі і хронічні гепатити¹
- цироз печінки¹
- перед- і післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах¹
- токсичні ураження печінки¹
- токсикоз вагітних¹
- псоріаз¹
- радіаційний синдром¹

¹ – Інструкція для медичного застосування препарату Л'есфаль.

Назва препарату: Л'есфаль ампули. Склад: 1 мл розчину містить фосфатидилхолін із солями біля 50 мг. Характеристика: гепатопротекторний препарат. Лікувальні властивості: Фосфоліпіди, що містяться у препараті, за своєю хімічною структурою подібні до ендогенних фосфоліпідів, але набагато переважають їх по вмісту поліненасичених (есенціальних) жирних кислот. Ці високоенергетичні молекули вбудовуються переважно у структуру клітинних мембран та полегшують відновлення ушкоджених тканин печінки. Можлива побічна дія: В окремих випадках при застосуванні підвищених доз препарату можливі порушення з боку шлунково-кишкового тракту (пронос). У рідко випадках можуть виникати реакції гіперчутливості, висипання, свербіж. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування. Виробник: ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Р.Л. МОЗ України №14/12337/01/01 від 09.07.2012.

Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

