

## 2-ое МЕСТО В КОНКУРСЕ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ В РАМКАХ XVIII НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» 2011 г.

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Андреев Д.Н.

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

К наиболее значимым метаболическим поражениям печени относится неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Без своевременной диагностики и корректирующего лечения НАСГ относится к категории прогрессирующих заболеваний печени. Повышенный интерес к проблеме НАСГ обусловлен неполным раскрытием всех патогенетических механизмов заболевания, скрытым, прогрессирующим течением с возможным развитием цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы, нарушая наши представления о «доброкачественном» течении неалкогольной жировой болезни печени.

К числу препаратов, улучшающих функциональное состояние печени при данном страдании, относится Хофитол — препарат растительного происхождения. Его фармакологический эффект обусловлен комплексом входящих в состав листьев артишока полевого биологически активных веществ. Цинарин в сочетании с фенолокислотами обладает желчегонным, а также гепатопротекторным действием. Содержащиеся в артишоке аскорбиновая кислота, каротин, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, инулин способствуют нормализации обменных процессов.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препарата Хофитол в лечении больных НАСГ, что определило следующие задачи: 1) оценить динамику основных клинических синдромов (астеновегетативного, болевого диспепсического), а также ИМТ; 2) оценить динамику биохимических показателей сыворотки крови (изменение лабораторных маркеров цитолиза, холестерина, липидного спектра); 3) оценить динамику ультразвуковых параметров (размеры и эхогенность печеночной паренхимы, сосудистого рисунка и сократительную функцию желчного пузыря); 4) оценить переносимость терапии пациентами с НАСГ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ — ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» — было проведено открытое неконтролируемое клиническое исследование, в рамках которого было обследовано 47 больных НАСГ различной степени активности, из них 19 (40,4%) мужчин и 28 (59,6%) женщин в возрасте от 32 до 68 лет (средний возраст 51,2 ± 4,2 года). Из них у 38 (80,9%) зарегистрирована избыточная масса тела или ожирение (ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>), у 11 больных (23,4%) выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа. Препараты, обладающие сахароснижающим эффектом (манинил, диабетон), получали 6 больных, остальные придерживались лишь диеты. У 36 пациентов была выявлена патология желчевыводящих путей: дисфункция желчевыводящих путей — у 30 (63,8%), у 3 пациентов в анамнезе имелись указания на холецистэктомию, выполненную по поводу желчнокаменной болезни.

Диагноз НАСГ устанавливался на основании жалоб пациентов, анамнеза заболевания и жизни, объективных и лабораторно-инструментальных данных: отсутствие указаний на злоупотребление алкоголем (более 40 г чистого этанола в сутки), длительного и необъяснимого повышения активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) и наличия факторов риска (ожирения, СД 2-го типа, дислипидемии), данных, полученных при осмотре пациента (отсутствие стигматов алкогольной болезни печени, аутоиммунных проявлений, печеночно-клеточной недостаточности и цирроза печени, наследственных метаболических расстройств), исключения вирусных и аутоиммунных гепатитов, болезни Вильсона, гемохроматоза, данных ультразвукового

исследования (УЗИ) (признаки жировой дистрофии печени — повышенная эхогенность паренхимы, размытый сосудистый рисунок, нечеткая визуализация диафрагмального контура органа, гепатомегалия), данных морфологического исследования биоптата печени (признаки жировой дистрофии гепатоцитов, стеатонекроза и долькового воспаления).

Критериями включения в исследование были подтвержденный диагноз НАСГ, возраст 30–70 лет, ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, повышение уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови выше 1,7 ммоль/л, уменьшение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХН ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л, наличие инсулинрезистентности или СД 2-го типа, признаки жировой дистрофии печени, выявляемые при УЗИ; признаки стеатогепатита, обнаруживаемые при гистологическом исследовании биоптата печени.

Всем пациентам проводили немедикаментозную терапию, которая включала диету, режим питания и физические упражнения. В качестве базовой медикаментозной терапии назначался Хофитол по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день перед едой курсом 3 недели.

В план обследования больных входил сбор жалоб, анамнеза, объективного статуса. Проводили оценку основных клинических синдромов (астеновегетативного, болевого, диспепсического), а также ИМТ; биохимических показателей сыворотки крови (изменение маркеров цитолиза, холестаза, липидного спектра); ультразвуковых параметров (размеры и эхогенность печеночной паренхимы, сосудистого рисунка и сократительная функция желчного пузыря). Переносимость терапии оценивали на основании анализа возникших на фоне лечения нежелательных явлений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения астеновегетативный синдром с преобладанием слабости, быстрой утомляемости и нарушения сна наблюдался у 22 больных (46,8%), болевой синдром в виде ощущений ноющего характера и/или тяжести в правом подреберье отмечали 24 (51,1%) пациента, диспепсический синдром, характеризующийся наличием тошноты, горечи во рту, отрыжки, изжоги, метеоризма, выявлен у 43 (91,5%) больных.

В результате курсового (в течение 3 недель) приема Хофитола практически у всех наблюдаемых пациентов (44 человека — 93,6%) отмечалось субъективное улучшение самочувствия на 21-й день приема препарата, у 3 (6,38%) пациентов изменений самочувствия не наблюдалось.

У 81,8% (18 из 22) больных исчез астенический синдром, у 83,3% (20 из 24) купировались тяжесть и/или боль в правом подреберье, у 83,7% (36 из 43) исчезли симптомы диспепсии (см. рис.).

В исследовании доля больных с избыточной массой тела (ИМТ больше 25, но меньше 30 кг/м<sup>2</sup>) составила 63% (n = 30), с ожирением 1-й степени (ИМТ

30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) — 17,0% (n = 8). Проводимая терапия не оказывала достоверного снижения ИМТ.

В клиническом анализе крови динамики не наблюдалось (исходно у всех пациентов показатели были в пределах нормы).

До начала лечения выявлено наличие лабораторных признаков цитолитического и холестатического синдрома: АсАТ — 89,0 ± 12,5 Ед/л, АлАТ — 131,1 ± 25,4 Ед/л, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) — 89,5 ± 9,5 Ед/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) — 107,1 ± 14,3 Ед/л (p < 0,01). Повышение уровня сывороточного билирубина определялось у 19 (40,4%) больных (p < 0,05) и соответствовало 24,8 ± 0,7 мкмоль/л.

У больных НАСГ исходно до лечения выявлены нарушения показателей липидограммы в виде повышения концентрации общего холестерина (ОХС) до 8,1 ± 0,6 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — до 2,4 ± 0,4 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХН ЛПНП) — до 6,2 ± 0,3 ммоль/л, снижение концентрации ХН ЛПВП до 0,89 ± 0,5 ммоль/л (p < 0,01).

Показатели белково-синтетической функции печени (общий белок и протромбин) у наблюдаемых больных были в пределах нормы.

При оценке изменений биохимических показателей на фоне проводимой терапии отмечается достоверное снижение активности сывороточных ферментов (см. табл.).

После трех недель терапии активность АлАТ снизилась у 93,6%, АсАТ — у 89,3%, ГГТП — у 87,2% больных, общий билирубин нормализовался у 95,7% (p < 0,05). У 27 (63%) отмечена нормализация уровня ТГ (p < 0,05). У 43 (91,5%) пациентов отмечено снижение холестерина и ХН ЛПНП в сыворотке крови, однако динамика этих показателей оказалась статистически недостоверной.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у всех пациентов наблюдалось увеличение размеров печени, повышение эхогенности паренхимы печени по сравнению с почкой, «яркая печень», затрудненная визуализация сосудистого рисунка. Выраженность стеатоза у 13 (27,7%) обследуемых лиц определялась как минимальная, у 25 (53,2%) — как умеренная, у 9 (19,2%) — значительная.

Умеренное увеличение размеров селезенки определялось у 2 (4,3%) пациентов. Доплерография портального и селезеночного кровотока не претерпела существенной динамики. Изменения билиарной системы в виде нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди определялись у 63,8% (n = 30). При исследовании функции желчного пузыря методом УЗ-холестистографии у 9 (30,0%) больных функция желчного пузыря была нормальной, у 19 (63,3%) обнаружена гипокинетическая дискинезия, у 2 (6,7%) — гиперкинетическая.



ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ХОФИТОЛОМ		
Показатель	До лечения	После лечения
АлАТ (до 40 ЕД/л)	131,1 ± 25,4	68,6 ± 5,1*
АсАТ (до 40 ЕД/л)	89,0 ± 12,5	54,7 ± 4,2*
Общий билирубин (1,7–21 мкмоль/л)	24,8 ± 0,7	12,1 ± 2,1*
ГТТП (5–50 ЕД/л)	89,5 ± 9,5	50,7 ± 9,0*
ЩФ (до 258 ЕД/л)	107,1 ± 14,3	59,4 ± 8,7*
ОХС (3,6–6,0 ммоль/л)	8,1 ± 0,6	8,2 ± 0,4
ТГ (0,5–2,0 ммоль/л)	2,4 ± 0,4	1,6 ± 0,1*
ХС ЛПНП (0,0–3,9 ммоль/л)	6,2 ± 0,3	5,9 ± 0,2
ХС ЛПВП (0,9–2,0 ммоль/л)	0,89 ± 0,5	0,9 ± 0,1

Примечание: \*  $p < 0,05$ .

По окончании курса лечения, согласно результатам УЗИ печени, достоверно значимо изменились только ее размеры: до лечения они были увеличены и составили в среднем  $182 \pm 17,3$  мм, а после лечения —  $133,0 \pm 6,7$  мм ( $p < 0,01$ ) — у 41 (87,2%) пациентов. Наблюдалось снижение выраженности жировой инфильтрации печени, проявившееся в возможности визуализации сосудов, у 9 (19,2%) пациентов, появление однородности структуры паренхимы печени — у 15 (31,9%) пациентов. Доплерография портального и селезеночного кровотока не претерпела существенной динамики. По данным ультразвуковой холецистографии, сократительная функция желчного пузыря нормализовалась при его исходной гипотонии у 15 из 19 пациентов и у 1 больного — при гипермоторной дискинезии.

Проведенное исследование показало, что переносимость препарата Хофитол хорошая. Из побочных эффектов терапии наблюдались нарушения

дефекации (кал кашицеобразной консистенции, без патологических примесей, с частотой до 2–3 раз в день) у 5 пациентов (10,6%), что, однако, не потребовало отмены препарата; аллергических реакций на препарат отмечено не было.

## ВЫВОДЫ

Лечение НАСГ с использованием растительного препарата Хофитол приводит к быстрому улучшению общего состояния больных, снижению выраженности клинических признаков заболевания, лабораторных и инструментальных показателей. Препарат эффективно восстанавливает моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, хорошо переносится пациентами, способствует улучшению качества жизни и может быть рекомендован для применения в комплексной терапии больных, страдающих НАСГ.