



## 2-е МЕСТО В КОНКУРСЕ РАБОТ ПО ГЕПАТОЛОГИИ НОГР ЗА 2010 г.

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

*Вьючнова Е.С., Бабина С.М.*

ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава

*Вьючнова Елена Станиславовна.*

*Москва, Волоколамское шоссе, д. 84*

*Тел.: 8 (916) 68 68 956*

В статье обсуждается проблема неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), заболеваемость которым в настоящее время возрастает. Изложены современные представления об основных причинах и механизмах формирования НАСГ. Дана оценка клинической эффективности и безопасности лекарственных схем с включением диеты, бигуанида, эссенциального фосфолипида у 75 больных НАСГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Терапия эссенциальным фосфолипидом — фосфогливом с бигуанидом — метформином в лечении больных НАСГ и СД 2-го типа оказалась патогенетически обоснованной, показала высокие клинические результаты в купировании болевого и астеновегетативного синдромов, диспепсических жалоб, улучшении лабораторно-инструментальных параметров, а также качества жизни пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать данные лекарственные препараты для применения в комплексном лечении больных, страдающих НАСГ.

**Обоснование темы.** В 1980 г. J. Ludwig впервые сформулировал понятие НАСГ, наблюдая характер изменений печени у больных сахарным диабетом и ожирением, без указаний на прием алкоголя в токсических дозах. НАСГ является самостоятельной нозологической единицей, для которой характерны отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксических дозах, повышение биохимической активности ферментов крови и морфологические изменения в печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите (A.J. Sanyal, 2002). В последние годы НАСГ рассматривается как поражение печени в рамках метаболического синдрома, основными проявлениями которого являются ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия, гипертоническая болезнь (П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова, 2004;

С.А. Бутрова, А.Ю. Елисеева, 2006). Патологическое ожирение в 65–80% ассоциировано с развитием НАСГ, инсулиннезависимый сахарный диабет 2-го типа обнаруживается у 25–75% пациентов с НАСГ, гиперлипидемия выявляется примерно у 20–80% больных (В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова, 2007; Т.Д. Звягинцева, 2007).

Проблема НАСГ остается недостаточно изученной. Заболеваемость НАСГ в общей популяции составляет 2–4%, однако истинная распространенность НАСГ при СД 2-го типа остается неизвестной, так как отсутствуют систематизированные исследования эпидемиологии этих заболеваний, включающие исследования биоптатов печени. Учитывая стремительный рост заболеваемости СД 2-го типа во всех популяциях, прогнозируется увеличение количества больных с НАСГ. Так, ранее считавшийся доброкачественным заболеванием у 20–37% больных прогрессирует с развитием фиброза печени, а в 2–26% случаев приводит к развитию цирроза печени (S.H. Caldwell и соавт., 1999; A. Poonawala и соавт., 2000).

Исследования последних лет позволяют предположить, что именно НАСГ лежит в основе развития 60–80% криптогенных циррозов печени. По данным ряда авторов, криптогенный цирроз печени в 81% ассоциируется с СД 2-го типа (S. Chituri и соавт., 2002; E. Angelico и соавт., 2003). Кроме того, сочетание СД 2-го типа и НАСГ в 2–2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (H.B. El-Serag и соавт., 2004; Z.M. Younossi и соавт., 2004; E. Bugianesi и соавт., 2007).

Актуальность проблемы НАСГ у пациентов СД 2-го типа связана с неполным раскрытием всех механизмов развития заболевания, прогрессирующим, скрытым течением и исходом в цирроз

печени, отсутствием стандартных схем лечения (Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова, 2007). Несмотря на значительный интерес исследователей к данной проблеме, в литературе нет достаточных сведений о клинико-патогенетических особенностях НАСГ у пациентов СД 2-го типа. Остаются недостаточно изученными методы неинвазивной диагностики НАСГ. До настоящего времени не в полной мере разработаны алгоритмы диагностики, введения и лечения НАСГ у больных СД 2-го типа. Поскольку этиопатогенетические механизмы НАСГ полностью не изучены, терапия остается эмпирической и ограничена рассмотрением патологических состояний, связанных с развитием НАСГ.

Таким образом, вышеуказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего углубленного изучения особенностей клинического течения и диагностики НАСГ у больных СД 2-го типа, разработки новых, эффективных путей дифференцированной патогенетической терапии, направленных на устранение или ослабление факторов, ведущих к прогрессированию НАСГ, снижение инсулинорезистентности, компенсацию ассоциированных метаболических нарушений, уменьшение развития воспаления и фиброза, что позволит отдалить формирование цирроза печени, а также увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. В этой связи нам представляется весьма актуальным изучение клинической эффективности различных схем терапии на основе диеты, гепатопротектора — эссенциального фосфолипида и бигуанида у больных НАСГ и СД 2-го типа.

**Цель исследования** — изучение клинической эффективности лекарственных схем с включением диеты, бигуанида, эссенциального фосфолипида у пациентов НАСГ и СД 2-го типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 75 больных с НАСГ и СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести в стадии субкомпенсации ( $HbA_{1c}$  менее 7%), средний возраст  $57 \pm 1,3$  года. Длительность СД составила  $5,4 \pm 0,3$  года. В исследование не включали больных с СД 2-го типа в стадии декомпенсации, вирусными и аутоиммунными гепатитами, злоупотребляющих алкоголем (более 40 г этанола в сутки), принимающих гепатотоксичные лекарственные препараты, с тяжелой сопутствующей патологией. Критериями включения были подтвержденный диагноз НАСГ, ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , повышение ТГ в крови (выше  $2,0 \text{ ммоль/л}$ ), уменьшение содержания Х-ЛПВП, меньше  $1,0 \text{ ммоль/л}$ , наличие СД 2-го типа, признаки жировой дистрофии печени, выявляемые при УЗИ печени, признаки стеатогепатита, обнаруживаемые при гистологическом исследовании биоптата печени и неинвазивного биохимического теста «ФиброМакс». Больные имели сопутствующие заболевания: 90 человек (67,5%) — сердечно-сосудистые заболевания (стабильная стенокардия

напряжения 2 ФК, гипертонической болезни), 44 человека (33,0%) — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, панкреатит), 15 человек (11,3%) — заболевания мочевыделительной системы, обмена веществ — 8 человек (6,0%).

Клиническое обследование больных включало в себя расспрос (жалобы, анамнез), физикальные методы исследования и морфологическое исследование биоптатов печени. При расспросе оценивали следующие клинические синдромы: астеновегетативный, диспепсический, болевой. Астеновегетативный синдром в виде слабости и снижения работоспособности, наблюдался у 38 (50,7%) и 45 (60,0%) больных НАСГ и СД 2-го типа. Диспепсический синдром отмечали в виде метеоризма 11(14,7%) пациентов, запоры — 16 (21,3%), повышение аппетита — 34 (45,3%). Жалобы на тяжесть в правом подреберье предъявляли 28 (37,3%) пациентов, боль в правом подреберье — 29 (25,3%) больных.

При физикальном обследовании у пациентов с НАСГ и СД 2-го типа выявлена избыточная масса тела: ИМТ составил  $30,6 \pm 1,2 \text{ кг/м}^2$ , повышение САД до  $167,3 \pm 5,5 \text{ мм рт. ст.}$ , ДАД —  $88,4 \pm 5,9 \text{ мм рт. ст.}$ , ВРП —  $13,5 \pm 1,3 \text{ см}$ , коэффициента ОТ/ОБ —  $0,98 \pm 0,06 \text{ см}$ . Оценка показателей углеводного обмена осуществлялась путем определения гликемии натощак, С-пептида, ИРИ, гликозилированного гемоглобина.

В процессе исследования использовались следующие методики: оценка «качества жизни» при помощи опросника SF-36, УЗИ и эластометрия печени. Биопсия печени была проведена 75 пациентам под УЗИ контролем иглой Менгини или лапароскопии. Пациенты НАСГ и СД 2-го типа имели стеатоз различной степени выраженности: у 11 пациентов (14,7%) — I степень, у 25 (33,3%) — II степень и у 39 больных (52,0%) — III степень. Активность НАСГ составила: у 23 пациентов (30,6%) — минимальная, у 32 (42,7%) — умеренная и у 20 (26,7%) — выраженная. У 25 пациентов (33,3%) выявлен фиброз печени I стадии, у 31 пациента (41,3%) — фиброз II стадии и у 8 пациентов (10,7%) — III стадия. По данным теста «ФиброМакс» у пациентов НАСГ и СД 2-го типа выявлена 3-я стадия фиброза печени —  $0,65 \pm 0,17$  балла, умеренная степень активности —  $0,56 \pm 0,07$  балла, выраженный стеатоз печени —  $0,69 \pm 0,17$  балла.

Пациенты с НАСГ и СД 2-го типа были рандомизированы на три группы. Пациентам 1-й группы ( $n = 27$ ) проведен курс лечения низкокалорийной диетой, 1500 ккал/сут, метформином (сиофор) в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Пациентам 2-й группы ( $n = 23$ ) назначалась низкокалорийная диета 1500 ккал/сут, фосфоглив в дозе 2 капсулы, 3 раза в сутки.

Пациентам 3-й группы ( $n = 25$ ) назначалась низкокалорийная диета 1500 ккал/сут, сиофор 500 мг 3 раза в сутки, фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в сутки. Период наблюдения за пациентами составил 6 месяцев с проведением контрольных клинико-лабораторных и инструментальных исследований через 90 и 180 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ *Statistica 6.0 for Windows*. Рассчитывали средние величины, их стандартные средние ошибки и доверительный 95%-ный интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по *F*-критерию (дисперсионный анализ) или по *t*-критерию Стьюдента. Различия и значения коэффициентов корреляции считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проводимой терапии на 90-й день лечения общая слабость, раздражительность, снижение работоспособности обнаруживались у 29,6, 22,2 и 33,3% пациентов, принимавших метформин, у 39,1, 8,7 и 34,8% больных, получавших фосфоглив, и только у 12,0, 4 и 8% больных, получавших оба лекарственных средства, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в обеих группах с монотерапией. На 180-й день лечения общая слабость была выявлена лишь у 1 пациента (4,0%), принимавшего комбинированную терапию, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группах больных, получавших метформин, — 22,2% и фосфоглив — 21,7%. К концу лечения наблюдалась регрессия таких симптомов, как нарушение сна, раздражительность, снижение работоспособности, у больных, получавших комбинированную терапию, в то время как у больных, получавших метформин, 2 больных (7,4%) отметили нарушение сна, 3 пациента (11,1%) — раздражительность и 5 больных (18,5%) сообщили о снижении работоспособности. У пациентов, получавших фосфоглив, раздражительность и снижение работоспособности выявлялись у 1 (4,3%) и 5 больных (21,7%), нарушение сна — у 5 пациентов (21,7%) соответственно.

К 90-му дню лечения на фоне комбинированной терапии отмечалось купирование проявлений диспепсии (горечи во рту, метеоризма, запоров, жажды, полиурии). Изжога сохранялась у 4% больных, получавших комбинированную терапию, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с группами принимавших метформин и фосфоглив — 22,2 и 26,1%. Среди пациентов с НАСГ и СД 2-го типа отмечено достоверно ( $p < 0,05$ ) меньшее число лиц с жалобами на сухость во рту в группе, получавших фосфоглив с метформином, — 4,0%, чем в группе принимавших фосфоглив — 21,7%.

На 180-й день лечения у пациентов на фоне комбинированной терапии проявлений диспепсии практически не отмечалось. Среди пациентов, получавших фосфоглив, у 4,3% все еще сохранялись жалобы на отрыжку, изжогу, сухость во рту, неустойчивый стул, повышение аппетита и жажду, в то время как у пациентов, принимавших метформин, выявлены более выраженные проявления диспепсического синдрома: у 14,8% пациентов сохранялась изжога, 3,7% — сухость во рту, 11,1% — неустойчивый стул, 7,4% — повышение аппетита и 3,7%

— жажда и полиурия. При этом удельный вес лиц с жалобами на изжогу был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в группе больных, получавших метформин, по сравнению с группой принимавших комбинированную терапию — 14,8% против 4%.

На фоне лечения наблюдалось уменьшение проявлений болевого синдрома. У пациентов, принимавших комбинированную терапию, отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение тяжести в правом подреберье — 8%, чем у больных, получавших монотерапию метформином — 29,6% и фосфогливом — 21,7%.

К окончанию лечения тяжесть в правом подреберье сохранялась у 1 пациента (4%) из группы получавших комбинированную терапию и 2 больных (8,7%), принимавших фосфоглив. Среди пациентов, принимавших метформин, тяжесть в правом подреберье выявлялась у 3 (11,1%) пациентов, однако статистически достоверных различий показателя выявлено не было.

К 90-м суткам отмечалось снижение ИМТ во всех группах, а к 180-м суткам снижение ИМТ носило статистически значимый характер в группе получавших комбинированную терапию —  $24,8 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с фосфогливом —  $26,2 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup> и метформином —  $26,1 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>. Одновременно отмечалось достоверное снижение вертикального размера печени до  $10,1 \pm 0,7$  см. Существенных различий в динамике АД между группами получавших различную терапию выявлено не было ( $p > 0,05$ ). На фоне улучшения самочувствия и снижения массы тела отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение качества жизни в группе получавших комбинированную терапию на 90-й день лечения по шкалам: ролевого функционирования —  $83,1 \pm 1,6$  балла, общего здоровья —  $76,8 \pm 1,8$ , ролевого эмоционального функционирования —  $83,1 \pm 1,6$ , социального функционирования —  $80,4 \pm 2,7$ , психологического здоровья —  $79,6 \pm 2,2$  балла по сравнению как с группой метформин, так и фосфоглив.

При анализе динамики биохимических показателей уже на 90-й день наблюдения было выявлено достоверное снижение АсАТ в группах получавших фосфоглив и комбинированную терапию —  $83,7 \pm 7,8$  и  $62,5 \pm 5,4$  Е/л, тогда как на фоне метформина АсАТ уменьшилась лишь до  $105,9 \pm 9,5$  Е/л ( $p > 0,05$ ). К окончанию лечения отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение активности АсАТ в группах получавших комбинированную терапию —  $48,3 \pm 6,6$  Е/л и фосфоглив —  $55,3 \pm 4,3$  Е/л. В то же время отмечена положительная тенденция к снижению активности АлАТ во всех группах, однако достоверных различий выявлено не было. Через 180 суток комбинированной терапии наблюдалось

статистически значимое снижение АлАТ —  $51,6 \pm 7,4$  Е/л по сравнению с метформином ( $p < 0,05$ ) и фосфогливом ( $p < 0,05$ ). Снижение билирубина, ЩФ и ГГТП отмечалось на 90-й день лечения, достоверно ( $p < 0,05$ ) более выраженное в группе получавших комбинированную терапию —  $80,3 \pm 5,6$  и  $58,5 \pm 4,1$  Е/л по сравнению с группой метформин —  $97,5 \pm 8,8$  и  $70,4 \pm 3,9$  Е/л. Аналогичная тенденция, хотя и менее выраженная, отмечена в группе фосфоглив —  $84,7 \pm 7,1$  и  $67,2 \pm 5,7$  Е/л ( $p > 0,05$ ). К 180-м суткам комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение ГГТП —  $49,7 \pm 6,3$  по сравнению как с группой метформин —  $64,7 \pm 5,7$ , так и фосфоглив —  $60,2 \pm 4,9$  Е/л ( $p < 0,05$ ). Снижение билирубина и ЩФ достоверно ( $p < 0,05$ ) понизилось в группе получавшей комбинированную терапию —  $11,7 \pm 0,9$  ммоль/л,  $54,9 \pm 3,8$  Е/л и в группе фосфоглив —  $12,9 \pm 1,4$  ммоль/л,  $58,5 \pm 6,2$  Е/л. В группе метформин достоверного снижения билирубина и ЩФ не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

При изучении динамики показателей липидного спектра на 90-й день лечения отмечено снижение липидного обмена во всех группах, наиболее выраженное у пациентов, получавших комбинированную терапию, однако различия между группами были недостоверны. К 180-м суткам от начала терапии метформином и фосфогливом тенденция к улучшению показателей липидного профиля сохранялась. Выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение концентрации общего холестерина —  $6,5 \pm 0,4$ , холестерин — ЛПНП —  $2,3 \pm 0,2$  ммоль/л по сравнению с метформином —  $7,8 \pm 0,8$ ,  $3,2 \pm 0,4$  ммоль/л и фосфогливом —  $7,6 \pm 0,5$ ,  $2,8 \pm 0,2$  ммоль/л. Уровень триглицеридов достоверно более активно снижался в группе получавших метформин с фосфогливом —  $1,4 \pm 0,2$  ммоль/л. В меньшей степени, но достоверно ( $p < 0,05$ ) этот показатель уменьшился в группе фосфоглив —  $1,9 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). В группе метформин достоверного снижения уровня триглицеридов не наблюдали ( $p > 0,05$ ). На фоне комбинированной терапии отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение антиатерогенной фракции холестерин — ЛПВП до  $1,04 \pm 0,05$  ммоль/л по сравнению с метформин —  $0,92 \pm 0,06$  ммоль/л и фосфоглив —  $0,90 \pm 0,05$  ммоль/л. Концентрация мочевой кислоты в процессе лечения у пациентов наблюдаемых групп существенно не изменилась.

При оценке показателей углеводного обмена на 90-й день лечения у пациентов наблюдаемых групп отмечалось снижение уровня гликемии, и к окончанию лечения в группе получавших комбинированную терапию изменение уровня гликемии носило статистически значимый характер ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения было получено снижение  $HbA_{1c}$  у обследованных больных на 90-й и 180-й день лечения, однако достоверных различий между группами получено не было. К 90-м суткам комбинированной терапии отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение С-пептида —  $1,30 \pm 0,11$  нмоль/л, а на 180-й день лечения было зарегистрировано достоверно более

значимое снижение концентрации С-пептида —  $1,12 \pm 0,04$  нмоль/л. Одновременно отмечалось снижение на 90-й день лечения индекса НОМА-IR и ИРИ. С наибольшей достоверностью ( $p < 0,05$ ) эти показатели различались при сравнении комбинированной терапии и фосфоглива —  $3,95 \pm 0,28$ ,  $2,8 \pm 1,1$  мкМЕ/мл против  $4,57 \pm 0,19$ ,  $24,0 \pm 0,9$  мкМЕ/мл. К окончанию лечения в группе больных, получавших комбинированную терапию, НОМА-IR и ИРИ были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с аналогичными показателями в группах метформина и фосфоглива. В меньшей степени, но достоверно ( $p < 0,05$ ) этот показатель уменьшился в группе метформин —  $20,2 \pm 0,8$  мкМЕ/л.

Проведенный анализ показателей теста «ФиброМакс» на фоне используемых нами схем лечения показал, что уже на 90-й день лечения наиболее выраженный антифибротический эффект наблюдался в группе получавших комбинированную терапию —  $0,42 \pm 0,05$  балла (F1–F2) по сравнению с группами метформина —  $0,50 \pm 0,06$  (F2) балла и фосфоглива —  $0,44 \pm 0,03$  (F2) балла, однако различий в динамике показателя FibroTest между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). К 180-м суткам на фоне комбинированной терапии снижение стадии фиброза носило статистически ( $p < 0,05$ ) значимый характер —  $0,29 \pm 0,06$  (F1) балла по сравнению с группой метформин —  $0,46 \pm 0,05$  (F2) балла и фосфоглив —  $0,40 \pm 0,04$  балла (F1–F2).

При анализе динамики Steato Test отмечалось достоверное снижение степени стеатоза уже на 90-й день терапии фосфогливом с метформином ( $p < 0,05$ ) —  $0,48 \pm 0,07$  балла (S1–S2) по сравнению с группой метформин —  $0,62 \pm 0,08$  балла (S2) и фосфоглив —  $0,65 \pm 0,05$  балла (S2). К 180-м суткам комбинированной терапии сохранялось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателя стеатоза до  $0,41 \pm 0,05$  балла (S1) по сравнению с группой метформин —  $0,59 \pm 0,06$  балла (S2) и фосфоглив —  $0,55 \pm 0,03$  балла (S1–S2).

На фоне лечения к 90-м суткам терапии отмечено существенное снижение степени активности во всех группах. Наибольшее снижение показателя Acti Test отмечено в группе получавших комбинированную терапию —  $0,31 \pm 0,06$  балла (A1). В группе принимавших фосфоглив степень активности снизилась до  $0,40 \pm 0,10$  балла (A1–A2), в группе метформин —  $0,42 \pm 0,12$  балла (A1–A2) ( $p > 0,05$ ). К окончанию лечения в группе, пациенты которой получали комбинированную терапию, показатель Acti Test был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже —  $0,16 \pm 0,04$  балла (A0–A1) по сравнению с аналогичным показателем в группе метформина —  $0,28 \pm 0,06$  балла (A1) и фосфоглива —  $0,24 \pm 0,03$  (A1).

По данным УЗИ печени на 90-й день лечения выявилось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение частоты гепатомегалии на фоне приема комбинированной терапии на 36,0% по сравнению с группами метформин — 55,6% и фосфоглив — 52,2%. К концу лечения отмечено более значимое снижение частоты

гепатомегалии — 24,0% против 40,7% и 39,1% ( $p < 0,05$ ). Повышение эхогенности печени на фоне комбинированной терапии на 90-й день лечения выявлялась у 20% больных, в группе фосфоглив — у 39,1%, метформин — у 44,4%. Достоверность отличий была выявлена при сравнении показателей комбинированной терапии и метформина ( $p < 0,05$ ). На 180-е сутки терапии частота повышенной эхогенности печени была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже после приема комбинированной терапии — 8,0% по сравнению с метформином — 29,6% и фосфогливом — 26,1%.

На фоне комбинированной терапии на 90-й день лечения было получено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение частоты дистального затухания эхосигнала — 48% по сравнению с группами метформин — 70,4% и фосфоглив — 78,3%. К 180-м суткам комбинированной терапии отмечалось дальнейшее достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение симптома дистального затухания эхосигнала — 32,0%, чем в группе метформин — 48,2% и фосфоглив — 60,9%. В процессе проводимой терапии на 90-й день лечения достоверного снижения спленомегалии между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). У пациентов, получавших комбинированную терапию, на 180-й день лечения спленомегалия не выявлялась.

При сравнении результатов гистологического исследования биоптатов печени уже к 90-м суткам от начала лечения выявилось значительное улучшение жировой дистрофии печени. Так, у пациентов, получавших комбинированную терапию, достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже регистрировалась 3-я степень стеатоза — 8% по сравнению с группой метформин — 29,6% и фосфоглив — 26,1%. Кроме этого, на фоне терапии метформином с фосфогливом отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение числа пациентов с 1-й степенью стеатоза — 52% по сравнению с метформином — 29,6% и фосфогливом — 30,4%. К окончанию лечения устойчиво сохранялась тенденция к дальнейшему улучшению степени стеатоза. Подтверждением улучшения степени стеатоза явилось отсутствие 3-й степени стеатоза у пациентов, получавших комбинированную терапию, а также статистически ( $p < 0,05$ ) значимое увеличение числа пациентов с 1-й степенью стеатоза — 76,0%.

На 90-е сутки комбинированной терапии было отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение числа пациентов с минимальной степенью активности — 48,0% по сравнению с группой метформин — 37,0%, а через 180 суток отмечено достоверно ( $p < 0,05$ ) более значимое повышение минимальной степени активности — 80,0% по сравнению как с группой метформин — 59,3%, так и фосфоглив — 60,9%. Также отмечено снижение лиц с умеренной воспалительной активностью на 90-й и 180-й день лечения во всех наблюдаемых группах, однако изменения не носили статистически достоверного характера ( $p < 0,05$ ). К окончанию лечения выраженной воспалительной

активности в группе получавших комбинированную терапию выявлено не было.

В группе получавших комбинированную терапию к 90-м суткам отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение числа пациентов с 1-й стадией фиброза печени — 60,0% и уменьшение числа лиц со 2-й стадией фиброза печени — 32,0% по сравнению с группой метформин — 40,7 и 48,2% соответственно. К окончанию лечения было зарегистрировано достоверно более значимое повышение числа лиц с 1-й стадией фиброза печени и снижение числа лиц со 2-й стадией фиброза печени в группе получавших комбинированную терапию — 72,0 и 24,0% по сравнению как с группой метформин — 48,2 и 44,4%, так и фосфоглив — 56,5 и 39,1% ( $p < 0,05$ ).

Данные эластометрии печени показали, что на 90-е и 180-е сутки лечения отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение стадии фиброза в группе получавших комбинированную терапию —  $8,0 \pm 0,2$  и  $6,2 \pm 0,3$  кПа по сравнению с группой метформин —  $9,1 \pm 0,7$  и  $7,3 \pm 0,5$  кПа и фосфоглив —  $8,7 \pm 0,4$  и  $6,9 \pm 0,3$  кПа.

При проведении корреляционного анализа были выявлены сильные положительные связи ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,05$ ) между стадией фиброза, установленной при гистологическом исследовании, и стадией фиброза, выявленной при проведении эластометрии печени.

С помощью опросника SF-36 выявлена достоверная динамика на 90-й день лечения в группе получавших комбинированную терапию с величиной ( $p < 0,05$ ) по шкалам: ролевого функционирования —  $83,1 \pm 1,6$  балла, общего здоровья —  $76,8 \pm 1,8$ , ролевого эмоционального функционирования —  $83,1 \pm 1,6$ , социального функционирования —  $80,4 \pm 2,7$ , психологического здоровья —  $79,6 \pm 2,2$  балла по сравнению как с группой метформин, так и фосфоглив. Достоверность отличий была выявлена и при сравнении показателей шкалы ролевого функционирования фосфоглива и метформина —  $72,5 \pm 2,0$  балла против  $78,8 \pm 2,2$  ( $p < 0,05$ ). При сравнении групп получавших комбинированную терапию и фосфоглив результаты по шкале «физическое функционирование» были достоверно выше у пациентов, получавших фосфоглив с метформином, —  $91,4 \pm 2,8$  балла против  $84,7 \pm 1,9$ . При оценке показателя «физическое функционирование» с достоверностью этот показатель различался у фосфоглива и комбинированной терапии в пользу последнего ( $p < 0,05$ ). Показатели по шкале «боли на фоне лечения» были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше после приема комбинированной терапии и фосфоглива по сравнению с метформином. При сравнении фосфоглива и комбинированной терапии показатели по шкале боли достоверно не отличались,

хотя среднее значение было выше у фосфоглива. Изменения показателей по шкале «жизнеспособность» были недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Анализ данных обследования показал, что к окончанию лечения сохранялась положительная достоверная ( $p < 0,05$ ) динамика по шкалам PF, RP, BP, SF, MN у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группой метформин и фосфоглив.

Таким образом, терапия эссенциальным фосфолипидом — фосфогливом с бигуанидом — метформинном в лечении больных НАСГ и СД 2-го типа оказалась патогенетически обоснованной, показала высокие клинические результаты в купировании болевого и астеновегетативного синдромов, диспепсических жалоб, улучшении лабораторно-инструментальных параметров, а также качества жизни пациентов.