

## МЕСТО «ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н» В ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОВ

*Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова*

Днепропетровская государственная медицинская академия

**Ключевые слова:** диффузные заболевания печени, лечение, фосфолипиды.

Поражение печени — широко распространенная причина заболеваемости и смертности населения. Общее количество заболеваний и нарушений функций печени на сегодня неизвестно. По данным эпидемиологических исследований, проводимых в различных регионах мира, количество людей с поражениями печени достаточно велико [1, 4, 6].

Этиологическую роль в развитии диффузных заболеваний печени могут играть разнообразные факторы, в том числе метаболические и гормональные нарушения, неправильное питание, хронические заболевания пищеварительного канала. Среди диффузных заболеваний печени особое место занимает жировая дистрофия, или стеатоз печени, который может протекать как самостоятельное заболевание или синдром, развивающийся на фоне других болезней, например, алкоголизма, сахарного диабета 2 типа, ожирения, хирургических вмешательств на органах пищеварения, приема ряда медикаментов. Жировое поражение печени проходит ряд стадий — от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза и исхода в цирроз. Нераспознанным неалкогольным стеатогепатитом обусловлено до 80% случаев цирроза печени неясной этиологии [2—4, 9].

Таким образом, лечение и профилактика заболеваний печени является одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. С этой целью используют лекарственные препараты различных фармакологических групп. Особое место среди них принадлежит лекарственным препаратам с избирательным действием в отношении печени — гепатопротекторам. Есть несколько групп гепатопротекторов. Так как при всех заболеваниях печени повреждаются мембраны гепатоцитов, патогенетически обоснованным является назначение терапии, направленной на восстановление и регенерацию структуры и функций клеточных мембран и торможение процесса деструкции клеток. Средствами такой направленности действия являются эссенциальные (или незаменимые) фосфолипиды. Они содержат незаменимые высшие жирные кислоты. Термин «незаменимые» означает, что высшие жирные кислоты не вырабатываются в организме, но они необходимы для жизнедеятельности, и источником их поступления служит внешняя среда. Фосфолипиды являются главными липидными компонентами клеточных мембран и создают достаточно стойкие двойные мембранные структуры, обладающие необходимой текучестью и обеспечивающие нормальную работу белковых мембранных структур.

Фосфолипиды играют важную роль в организме человека, выполняя ряд важнейших функций, основными среди которых являются стимуляция активности различных ферментных систем, участие в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клетки, структурная функция. Основанием для изучения терапевтического эффекта фосфолипидов послужили исследования, которые показали, что этиологические факторы диффузного поражения печени воздействуют на митохондриальные и цитоплазматические мембраны гепатоцитов, приводя к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клеток. Фосфолипиды содержатся в большом количестве в ряде мясных продуктов, печени, яйцах, но все эти продукты не могут рассматриваться в качестве пищевых источников фосфолипидов, так как значительная часть содержащихся в них фосфолипидов расходуется на обезвреживание холестерина, которым эти продукты богаты.

В мире накоплен более чем 50-летний опыт изучения и терапевтического применения препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), в частности «Эссенциале форте Н».

Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Главным активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2-диглицеридолеил-фосфатидилхолин, синтез которого в организме человека невозможен. Наличие двух эссенциальных жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами.

Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, предотвращают параллельное расположение фосфолипидов в мембране, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется проницаемость. Экзогенные фосфолипиды способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов. Это, в свою очередь, поддерживает обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала [6, 7].

Гепатозащитное действие ЭФЛ, очевидно, основывается также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов диффузных поражений печени. Восстанавливая полиненасыщенные жирные кислоты в мембране гепатоцитов, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость зарождения свободных радикалов [6, 8].

Многочисленные экспериментальные исследования позволяют предположить наличие у ЭФЛ ряда важнейших механизмов:

- восстановление и сохранение клеточной структуры печени и энзиматических систем;
- уменьшение энергетических затрат печени;
- стимуляция синтеза эндогенных фосфолипидов;
- обеспечение текучести и пластичности мембран;
- нормализация физико-химических свойств желчи;
- нормализации обмена липидов, белков и детоксикационной функции печени;
- снижение степени окислительного стресса и проявление антиоксидантных свойств;
- обеспечение функционирования транспортных систем гепатоцита;
- нормализация ферментативной активности клеток печени;
- участие в преобразовании нейтральных жиров и холестерина в формы, облегчающие их метаболизм;
- уменьшение апоптоза гепатоцитов;
- торможение фиброгенеза;
- влияние на клеточную дифференцировку, пролиферацию и регенерацию;
- участие в синтезе простагландинов;
- замедление формирования соединительной ткани в печени.

За последние десятилетия полностью доказано благоприятное влияние ЭФЛ при алкогольных поражениях печени. Однако наработки в области применения ЭФЛ при неалкогольных поражениях печени явились толчком к поиску дальнейших решений в этой области гепатологии. Некоторые литературные источники свидетельствуют о том, что ЭФЛ необходимы на стадии как стеатоза для предотвращения развития цитолиза и уменьшения жировой дистрофии печени, так и при стеатогепатите и циррозе в целях торможения развития фиброза и прогрессирования заболевания [5, 6].

Цель настоящего исследования: изучение влияния препарата «Эссенциале форте Н» на клинко-биохи-

мические показатели у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 27 пациентов с НАСГ в возрасте от 30 до 62 лет (18 женщин и 9 мужчин). Средний возраст составил (46,17 ± 2,3) года. У всех больных были сопутствующие заболевания (ожирение 2-й и 3-й степени, сахарный диабет 2 типа, желчнокаменная болезнь, хронический некалькулезный холецистит; табл. 1).

Верификация НАСГ осуществлялась при помощи клинических данных, биохимического исследования крови (изучали уровни билирубина, АЛТ, АСТ, амилазы, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, В-липопротеидов, триглицеридов, холестерина, общего белка, глюкозы), УЗИ органов брюшной полости, а также данных об отсутствии злоупотребления алкоголем (исключение употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе — более 20 мл этанола в сутки).

В 12 случаях наличие НАСГ было подтверждено при помощи эхоконтрольной пункционной биопсии печени с последующим гистологическим исследованием полутонких срезов. Сопутствующие гастроэнтерологические заболевания были в стадии обострения, что подтверждалось клинко-анамнестическими данными, общеклиническими методами исследований, показателями печеночного комплекса, копрограммы, УЗИ органов брюшной полости.

Особое внимание уделяли сбору анамнеза для выявления возможных причин НАСГ.

Критерии исключения из исследования: уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина или щелочной фосфатазы, превышающий норму в 3 и более раз, сывороточные маркеры вирусного гепатита; употребление этанола в гепатотоксичных дозах; тяжелые хронические заболевания легких, сердца, почек и других органов; острые состояния, способные существенно повлиять на результаты исследования; прием нерекомендуемых лекарственных средств во время исследования.

#### **Результаты и их обсуждение**

У большинства пациентов, кроме основного заболевания, отмечено одновременно несколько факторов риска НАСГ, которые также могут усугублять нарушения в обмене липидов, усиливать процессы перекисного окисления липидов и снижать функции защитной антиоксидантной системы.

Таблица 1. Частота и характер сопутствующих заболеваний у пациентов

<b>Сопутствующее заболевание</b>	<b>Женщины</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Итого</b>
Хронический некалькулезный холецистит	7 (25,9)	4 (14,8)	11
Желчнокаменная болезнь	5 (18,6)	1 (3,7)	6
Ожирение 2-й и 3-й степеней	3 (11,1)	1 (3,7)	4
Сахарный диабет 2 типа	3 (11,1)	3 (11,1)	6

Примечание. В скобках показатели приведены в процентах.

Среди факторов риска у больных чаще встречалась гиперлипидемия (44,5%) и особенности питания, в частности прием жирной пищи, переедание (29,6%). Третье место занял прием медикаментов (нифедипин, «Кордарон», глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены) — 5 (18,5%) больных. Для пациентов, страдающих ожирением, характерно быстрое похудение — 2 (7,4%).

Изучение клинической картины заболевания показало, что 6 (22,3%) пациентов практически не предъявляли жалоб, и диагноз НАСГ подтверждался с учетом данных гистологической картины. По данным литературы, от 48 до 100% пациентов с НАСГ могут вообще не иметь субъективных признаков заболевания [1, 3, 10].

Болевой синдром не был характерным для НАСГ и отмечался у 24 (88,9%) пациентов. Чаще фиксировалось боль в верхней половине живота у больных с сопутствующей патологией желчевыводящих путей (хронический безкаменный холецистит, желчнокаменная болезнь). Болевой синдром обычно был связан с едой, погрешностями в диете (91,6%), что характерно для сопутствующей патологии желчевыводящих путей и не связано с НАСГ. Интенсивность боли была разной: от тупой до приступообразной, острой. Во всех клинических случаях болевой синдром имел непостоянный характер. У большей части пациентов боль локализовалась в разных отделах верхней половины живота, преимущественно в области правого подреберья (75,0%; рис. 1). Иррадиацию боли (в спину, в околопупочную область) отмечали 5 (20,8%) больных.

Наряду с болевым синдромом наблюдались разные диспепсические проявления (70,3%), среди них на первое место выступали жалобы на горечь во рту, вздутие живота, тошноту. Реже отмечались сухость во рту, изжога, отрыжка, нарушения стула. Частота наблюдения диспепсических симптомов у обследованных пациентов представлена на рис. 2.

При поверхностной пальпации живота болезненность и напряжение мышц передней брюшной стенки отмечали 87,5% больных. Глубокая пальпация живота вызвала боль в верхней половине живота у 37,5% пациентов. У 11,1% больных живот был безболезненным.

Изменения со стороны функциональных проб печени отмечено у 21 (77,8%) больного, что выражалось в умеренном повышении активности аминотрансфераз АлАТ: ( $1,3 \pm 0,2$ ) ммоль/л, и АСТ: ( $0,9 \pm 0,06$ ) ммоль/л, общего билирубина: ( $27,4 \pm 3,6$ ) мкмоль/л, щелочной фосфатазы: ( $2,5 \pm 0,14$ ) ммоль/л, холестерина: ( $6,9 \pm 0,4$ ) ммоль/л, уровня альбумина: ( $34,2 \pm 0,8$ ) г/л.

При УЗИ печени выявили изменения у 19 (70,3%) пациентов в виде повышения эхогенности, нечеткости контура, неоднородности структуры.

При гистологическом исследовании биоптатов печени у 10 (83,4%) из 12 пункционных биопсий выявлен жировой гепатоз с умеренно выраженной активностью воспалительного процесса (6—8 баллов по шкале R.G. Knodell). Кроме того, наблюдали невыраженный сетевидный фиброз, выявлены тельца Меллори, мегамитохондрии, что морфологически подтверждает наличие НАСГ.

Всем больным с НАСГ даны рекомендации по питанию, назначен препарат «Эссенциале форте Н» по 2 ампулы в 1 сут внутривенно 10 сут (10 мл препарата, предварительно разведенных кровью пациента в соотношении 1:1) с последующим пероральным применением «Эссенциале форте Н» по 2 капсулы 3 раза в 1 сут на протяжении 3 мес. Так как сопутствующая гастроэнтерологическая патология у пациентов была в стадии обострения, также назначены ферментативные и спазмолитические препараты.

Данные клинического исследования регистрировали до начала лечения, на 10-е и 21-е сутки и после курса лечения.

У большинства больных боль в верхних отделах живота уменьшилась уже на 3-е сутки и практически не

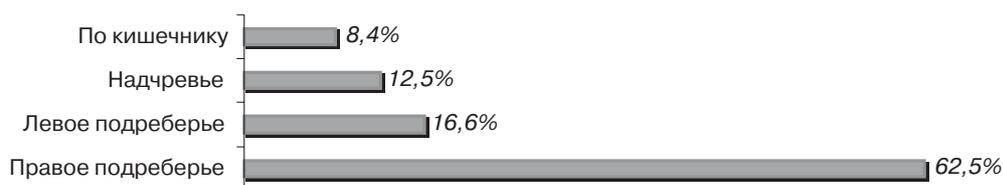


Рис. 1. Частота проявления болевого синдрома у пациентов

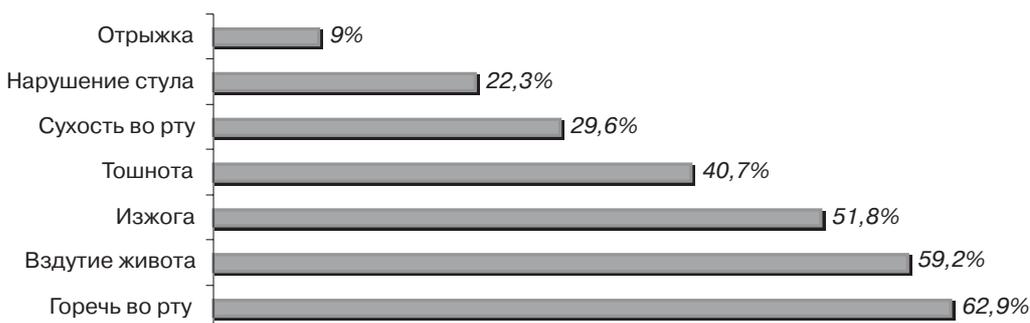


Рис. 2. Частота диспепсических симптомов у пациентов

**Таблиця 2. Клинические проявления у пациентов с НАСГ до и после лечения**

Параметр	До лечения	После лечения
Боль в верхней половине живота	24 (88,9)	1 (3,7)
Горечь во рту	17 (62,9)	2 (7,4)
Вздутие живота	16 (59,2)	1 (3,7)
Изжога	14 (51,8)	—
Тошнота	11 (40,7)	—
Сухость во рту	8 (29,6)	1 (3,7)
Нарушения стула	6 (22,3)	—
Отрыжка	3 (11,2)	1 (3,7)

*Примечание. В скобках показатели приведены в процентах.*

беспокоила к моменту окончания парентеральной терапии на 10-е сутки. На 21-е сутки самочувствие больных значительно улучшилось, и к концу лечения лишь у 1 (3,7%) пациента отмечались умеренные болезненные ощущения в правом подреберье. В табл. 2 представлена динамика клинических проявлений заболевания до и после курса лечения.

Значительное уменьшение выраженности диспепсических проявлений отмечалось на 10-е сутки, на 21-е сутки были зафиксированы лишь горечь во рту у 4 (14,8%) и вздутие живота у 3 (11,2%) пациентов. Через 3 мес после полного курса лечения диспепсические жалобы были всего у 5 (18,5%) пациентов, но их интенсивность была незначительной. У всех их была сопутствующая желчнокаменная болезнь. На фоне лечения «Эссенциале форте Н» у всех пациентов прошла тошнота, изжога, нормализовался стул. Исчез и астеноневротический синдром.

Динамика биохимических показателей крови у больных НАСГ под влиянием лечения «Эссенциале форте Н» представлена в табл. 3.

**Таблиця 3. Динамика биохимических показателей крови у больных НАСГ до и после лечения «Эссенциале форте Н»**

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
АлАТ, ммоль/(ч·л)	0,1—0,68	1,3 ± 0,2	0,58 ± 0,04*
АсАТ, ммоль/(ч·л)	0,1—0,45	0,9 ± 0,06	0,42 ± 0,03*
ЩФ, ммоль/(ч·л)	0,75—2,2	2,5 ± 0,14	1,40 ± 0,12*
Холестерин, ммоль/л	3,0—5,2	6,9 ± 0,4	4,6 ± 0,21*
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5—20,5	27,4 ± 3,6	20,6 ± 1,4*
Альбумин, г/л	48,2 ± 1,8	34,2 ± 0,8	46,2 ± 1,6*

Среди биохимических синдромов печени преобладал цитолитический: АлАТ была повышена у 21 (77,8%) больного ( $P < 0,05$ ); АсАТ — у 14 (51,8%) ( $P < 0,05$ ). Иммуновоспалительный синдром проявлялся гипоальбуминемией у 9 (33,4%) больных ( $P < 0,05$ ), холестатический синдром проявлялся гипербилирубинемией у 24 (88,9%) больных ( $P < 0,05$ ). ЩФ была повышенной у 8 (29,6%) больных ( $P < 0,05$ ). Гиперхолестеринемия отмечалась у 13 (41,8%) больных ( $P < 0,05$ ).

У всех больных, получавших в комплексной терапии «Эссенциале форте Н», достоверно снизились или нормализовались биохимические показатели цитолитического, иммуновоспалительного, холестатического синдромов (см. табл. 2), что подтверждает выраженное мембранопротекторное, противовоспалительное, репаративное действие препарата.

Наряду с уменьшением клинических симптомов и улучшением биохимических показателей улучшилась ультразвуковая картина печени. У 14 (73,6%) больных снизилась эхоплотность ткани печени, что косвенно отражало регенерацию жировой дистрофии печени.

В процессе парентерального и перорального приема «Эссенциале форте Н» побочных эффектов не наблюдалось, и переносимость препарата была хорошей во всех случаях.

#### **Выводы**

Результаты лечения позволяют сделать вывод о том, что включение «Эссенциале форте Н» в комплекс лечения больных НАСГ патогенетически обоснованно. Об этом свидетельствуют:

- улучшение клинической симптоматики, коррелирующее с нормализацией биохимических синдромов печени (цитолита, иммуновоспалительного, холестаза);
- улучшение качества жизни больных НАСГ благодаря уменьшению и/или исчезновению астенического, диспепсического и болевого синдромов;
- улучшение экоструктуры печени;
- «Эссенциале форте Н» не вызывает побочных явлений на протяжении 3 мес лечения.

Для оценки влияния «Эссенциале форте Н» на динамику заболевания необходим более длительный прием препарата (до 6 мес) с оценкой динамики основных клинических, биохимических, иммунологических и морфологических маркеров.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буевров А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2003.— № 3.— С. 2—7.
2. Вікторів О.В., Щербак О.В. Есенціале — ефективний лікувальний фактор у терапії різноманітних уражень печінки: клініко-фармакологічні аспекти // Фарм. журн.— 1993.— № 2.— С. 83—90.
3. Гарник М.М. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2004.— С. 348.
4. Гундерманн К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2002.— № 2.— С. 21—24.
5. Гуревич К.Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // Качественная клиническая практика.— 2002.— № 4.— С. 1—4.
6. Минушкин О.Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами // Consilium medicum.— 2001.— С. 9—11.
7. Сергеева С.А., Озерова И.Н. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов эссенциале-форте и эссливер-форте // Фармация.— 2001.— № 3.— С. 32—34.
8. Стречень С.Б. Структурная характеристика мембран при алкогольном поражении печени // Врач. дело.— 2001.— № 3.— С. 2—7.
9. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 1 (27)— С. 8—14.
10. Філіппов Ю.О., Мельниченко Л.Я., Ягмур С.С. та ін. Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів // Гастроентерологія.— 2005.— Вип. 36.— С. 312—318.

## МІСЦЕ «ЕССЕНЦІАЛЕ ФОРТЕ Н» У ТЕРАПІЇ НЕАЛКОГОЛЬНИХ СТЕАТОГЕПАТИТІВ

Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова

Зроблено короткий огляд проблеми патогенезу неалкогольного стеатогепатиту, основних принципів його діагностики та лікування. Наведені результати власних досліджень ефективності застосування препарату «Есенціале форте Н» у пацієнтів із цим захворюванням.

## THE PLACE OF ESSENTIALE FORTE H IN THE THERAPY OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITES

Yu.M. Stepanov, A.Yu. Filippova

A short overview has been done of the problem of nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis as well as of the basic principles of its diagnostics and treatment. The results have been presented of our own investigations aim on the effectiveness of the Essentiale Forte H use in patients with this condition.