

**И.Н. Скрыпник**

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG_L_04443

Ключевые слова

Неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, факторы риска, лечение, эссенциальные фосфолипиды.

В настоящее время распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) существенно увеличилась наряду с ассоциированными с ними сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением. Занимая лидирующие позиции в структуре хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), НАЖБП/ НАСГ требуют увеличения 5-летних затрат здравоохранения на 26 % [16, 22].

Проведенное в России открытое мультицентровое проспективное исследование по изучению распространенности и факторов риска НАЖБП у взрослого городского населения в разных регионах (DIREG_L_01903) позволило установить, что распространенность заболевания по стране в целом составила 27 % (стеатоз печени — 21,7 %, НАСГ — 4,5 %, цирроз печени — 0,8 %), на юге — 19 %, в Сибири — 31,6 %. Определены ведущие факторы риска НАСГ — увеличение возраста и наличие метаболического синдрома [14].

В терапевтической практике первичную метаболическую НАЖБП следует рассматривать как предиктор и один из наиболее ранних и специфических маркеров СД 2 типа и атерогенеза у

больных с инсулинорезистентностью, морбидным или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [2]. Распространенность НАЖБП в нестратифицированной популяции в странах Евросоюза составляет 25–27 %, в США — 30 %, а частота больных СД 2 типа с НАЖБП — 34–74 % [17].

Ведущими патогенетическими механизмами НАСГ в сочетании с СД 2 типа являются нарушения функционального состояния печени, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, дисбаланс липидного обмена, активация перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты, усиление интенсивности метаболической интоксикации и снижение детоксикационной функции печени [24].

Актуальность изучения НАСГ обусловлена также высокой вероятностью трансформации последнего в фиброз и цирроз печени [11].

Учитывая субклиническое течение НАЖБП, в частности неалкогольный стеатоз, только 1 % пациентов, обратившихся к терапевту в поликлинике по разным поводам, знали об имеющейся у них НАЖБП, а остальные не подозревали о заболевании [4].

Учитывая увеличение заболеваемости и распространенности НАЖБП и ассоциированных с ней СД 2 типа и ожирения в развитых странах и России [3, 12], эпидемиологические и терапевтические аспекты НАСГ являются актуальными и требуют изучения в Украине, где ранее открытые проспективные исследования не проводили.

Цель работы — проанализировать терапевтические подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и изучить его взаимосвязь с факторами риска.

Материалы и методы

По инициативе и при спонсорской поддержке компании «Санофи-Авентис» (Франция) в Украине проведено неинтервенционное исследование ATTRACTION по изучению современных подходов к лечению НАСГ и взаимосвязи его с факторами риска (номер исследования DIREG_L_04443).

Исследование осуществили врачи общей практики — семейной медицины, терапевты и гастроэнтерологи в 156 центрах Украины в период с марта 2009 г. по февраль 2010 г. с помощью скрининговой программы.

Цели исследования

Основные:

- установить взаимосвязь НАСГ с факторами риска и заболеваниями;
- оценить факторы, определяющие подход к лечению НАСГ.

Второстепенные:

- изучить другие эпидемиологические данные в популяции пациентов с НАСГ.

Обследовано 2188 амбулаторных и стационарных пациентов с диагнозом НАСГ, которым показана терапия с применением гепатопротекторов и/или которые в момент включения в исследование их получали.

Дизайн исследования — локальный неинтервенционный регистр.

Исследование проведено с полным соблюдением правил GCP, включая письменное согласие пациента.

Период включения пациентов в исследование составлял 4 мес и предусматривал выполнение скрининговой программы в течение двух визитов к врачу.

Критерии включения

- амбулаторные и стационарные пациенты;
- возраст от 18 до 80 лет;
- диагноз НАСГ;
- пациентам показана терапия с применением гепатопротекторов и/или которые в данный момент их принимают;

- подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения:

- беременность;
- алкогольное поражение печени (поставлен диагноз «алкогольное заболевание печени» или установленное суточное потребление алкоголя в высоких дозах (≥ 40 г для мужчин и ≥ 20 г для женщин));
- вирусный гепатит (установленный или предполагаемый);
- аутоиммунный гепатит (установленный или предполагаемый);
- токсические поражения печени (установленные или предполагаемые);
- генетическая патология (установленная или предполагаемая);
- установленное отсутствие патологии печени (здоровые субъекты).

Диагностика НАЖБП основывалась на критериях Dionysus study (2007) с учетом анамнеза заболевания, данных объективного физического обследования, антропометрии, биохимии крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидный спектр), негативных маркеров вирусного гепатита, результатов УЗИ органов брюшной полости.

Разработанная скрининговая программа предусматривала занесение полученных демографических и социальных данных о каждом пациенте в индивидуальную регистрационную карту.

Диагноз НАСГ устанавливали на основании клинических данных, которые сопровождалось превышением активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТП, ЩФ относительно нормы не более чем в 3 раза в двух анализах крови.

Учитывали сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, нарушение обмена липидов, сахарный диабет). Проводили оценку количества потребляемого алкоголя (пациентов с риском развития алкогольного заболевания печени не включали в исследование). Определяли рост, массу тела, окружность талии.

Во время первого визита анализировали данные объективного осмотра, результаты УЗИ печени, желчного пузыря и желчевыводящей системы, поджелудочной железы и селезенки, в том числе диаметр воротной и селезеночной вены, устанавливали наличие стеатоза/цирроза (пациенты, у которых по данным УЗИ печени/селезенки патологии не выявлено, исключали из дальнейшего исследования). Проводили анализы крови как часть стандартного обследования (активность АЛТ, АСТ, ГГТП, протромбиновое время, уровень глюкозы в крови, концентрация холесте-

рина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), HbAg, анти-HbAg, HCV).

В дальнейшем исследовании участвовали только те пациенты, у которых по данным УЗИ были выявлены патологические изменения.

Во время второго визита (через 10–12 нед) в случае, если все биохимические показатели крови изначально находились в пределах нормы, проводили дополнительные печеночные пробы (ЩФ, билирубин, альбумин, протромбиновое время, γ -глобулин), а в случае отклонений от нормы, повторно определяли активность трансаминаз и ГГТП.

Полученные при обследовании пациентов данные фиксировали в специально разработанных анкетах.

Математико-статистический анализ проведен с помощью параметрических и непараметрических методов с применением прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 9.0. Достоверность различий качественных и количественных признаков анализировали с помощью t-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95 %. Использовали также метод дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 2188 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, их средний возраст ($n = 2107$) составил ($51,0 \pm 12,0$) года.

Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рис. 1. Так, возрастную группу 18–30 лет составили 104 (4,9 %) человека, 31–40 лет – 351 (16,7 %), 41–50 лет – 514 (24,4 %), 51–60 лет – 688 (32,7 %), 61–70 лет – 344 (16,3 %), 71–80 лет – 106 (5,0 %) пациента.

Максимальное количество больных НАСГ (57,1 %) были в возрасте от 41 до 60 лет, то есть принадлежали к трудоспособной категории, что следует учитывать при разработке программ профилактики неинфекционных заболеваний. Полученные данные согласуются с результатами исследования DIREG_L_01903, в котором максимальный прирост заболеваемости НАСГ зарегистрирован в возрасте 40–49 лет, а у пациентов старше 50 лет частота заболевания удерживалась на уровне 37,7–39,9 % практически стабильно [14].

Среди включенных в обследование было 1042 (47,8 %) мужчин и 1136 (52,2 %) женщин. Большинство составляли городские жители – 1935 (91,6 %).

Пациенты ($n = 2188$) распределялись на следующие категории (рис. 2): служащие – 628 (28,7 %), пенсионеры – 511 (23,4 %), рабочие – 354 (16,2 %),

частные предприниматели – 252 (11,5 %), менеджеры – 149 (6,8 %), безработные – 103 (4,7 %), безработные по инвалидности – 72 (3,3 %), творческие работники – 70 (3,2 %), военнослужащие – 24 (1,1 %), студенты – 21 (1 %).

При объективном обследовании масса тела обследованных пациентов ($n = 2182$) составила в среднем ($88,7 \pm 15,4$) кг, а рост ($n = 2180$) – ($171,0 \pm 8,7$) см.

Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) у 2180 пациентов составил ($30,4 \pm 5,1$) кг/м². Из них ИМТ = 15–20 определялся у 39 (1,8 %), ИМТ = 20–25 – у 231 (10,6 %), ИМТ = 25–30 – у 780 (35,8 %), ИМТ > 30 – у 1130 (51,8 %) человек (рис. 3).

НАСГ сочетался с ожирением в 87,6 % случаев, при этом ИМТ превышал показатель нормы на 10–50 %. Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований [1].

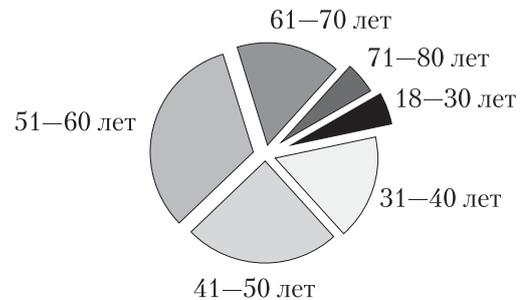


Рис. 1. Распределение пациентов с НАСГ в зависимости от возраста



Рис. 2. Социальная структура больных НАСГ

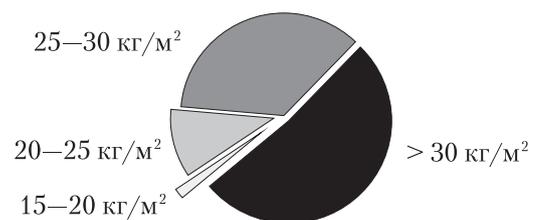


Рис. 3. Распределение пациентов с НАСГ в зависимости от индекса массы тела

Средний показатель окружности талии ($n = 2104$) — $(94,8 \pm 15,3)$ см.

Частота пульса ($n = 2162$) составляла в среднем $(77,7 \pm 8,3)$ уд./мин, АД систолическое ($n = 2175$) — $(137,7 \pm 16,4)$ мм рт. ст., АД диастолическое — $(88,5 \pm 10,5)$ мм рт. ст.

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, за исключением артериальной гипертензии, имели место у 570 (28,9 %) больных по результатам обработки 1971 анкет.

Артериальная гипертензия ранее диагностирована у 1109 (52,9 %) пациентов.

Нарушения липидного обмена установлены у 1335 (63,5 %) из 1953 больных: повышение уровня триглицеридов — у 611 (31,3 %), ЛПНП — у 418 (21,4 %), общего холестерина — у 1236 (63,3 %), снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови — у 249 (12,7 %) пациентов.

Накопление в организме липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП, которые являются транспортными формами холестерина и активно участвуют в атерогенезе, обусловлено увеличением титров свободных жирных кислот (СЖК) [22], не обладающих собственной токсичностью, но приводящих к оксидативному стрессу и активации перекисного окисления липидов [20].

R. Kirsten показал выраженный гиполипидемический эффект «Эссенциале форте Н» (ЭФН) в дозе 2,7 г/сут у больных СД 2 типа с гиперлипидемией и хорошую переносимость препарата [19]. Так, через 2 мес лечения отмечено снижение концентрации ХС ЛНП в крови на 17 % ($p = 0,0014$), ХС — на 16 % ($p = 0,0001$), триглицеридов — на 9 % ($p = 0,007$) и повышение уровня ХС ЛПВП на 12 % ($p = 0,1146$).

Ведущую роль в прогрессировании доброкачественной жировой инфильтрации печени, развитии НАСГ и фиброза печени играет феномен липотоксичности, который развивается при нарушении утилизации глюкозы как основного энергетического субстрата [8]. В качестве ведущих факторов риска НАЖБП у жителей России определены увеличение возраста, метаболический синдром и его компоненты (абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия, СД 2 типа, артериальная гипертензия) [14].

Нарушение углеводного обмена (СД) на момент включения пациентов в исследование обнаружено у 728 (35,1 %) из 2075 больных, из них СД 1 типа — у 67 (9,2 %). Длительность СД от 1 до 5 лет установлена у 396 (56,2 %), 5—10 лет — у 252 (35,7 %), более 10 лет — у 57 (8,1 %) пациентов. Большинство пациентов с СД 2 типа страдали этим заболеванием от 1 до 5 лет (231 (53 %)), а от 5 до 10 лет — 171 (39,2 %).

Различные оперативные вмешательства в анамнезе имели место у 726 (37 %) из 1963 больных.

Потеря массы тела за счет резкого голодания отмечена у 73 (7,8 %), за счет постепенного снижения веса — у 863 (92,2 %) обследованных.

Желудочно-кишечные симптомы зафиксированы у 996 (47,2 %) больных, из них дисбиоз кишечника I—II стадии — у 897 (90 %), III—IV стадии — у 99 (10 %) пациентов. Среди жалоб доминировали общая слабость — у 1304 (61,5 %), легкий дискомфорт в животе — у 1594 (75,4 %), боль в нижнем квадранте живота — у 452 (21,3 %) больных.

Отклонения от нормы обнаружены при пальпации и перкуссии у 1576 (72,4 %) больных: гепатомегалия — у 1566 больных, в частности I степени (увеличение размера печени на 1,5—3,0 см) — у 1352 (86,3 %), II степени (на 3—5 см) — у 202 (12,9 %), III степени (больше 5 см) — у 12 (0,8 %).

Во время первого визита установлено, что из 2158 пациентов с НАСГ 1379 (63,9 %) уже получали терапию по поводу заболевания.

688 пациентов, не получавших лечения, в качестве причин называли следующие: отсутствие назначения врачом (95,3 %), отсутствие эффекта (2,5 %), непереносимость (2,1 %), финансовые проблемы (0,1 %). 1362 из 1379 пациентов получали гепатопротекторы: ЭФН — 764 (56,1 %), «Карсил» — 151 (11,1 %), «Гепабене» — 139 (10,2 %), «Галстену» — 95 (7,0 %) и другие (15,6 %).

Для лечения НАСГ при первом визите, кроме рекомендаций относительно диеты и оптимизации двигательного режима, 2184 (99,8 %) больным (отсутствуют данные о 4 (0,2 %) больных) назначены гепатопротекторы: ЭФН — 2088 (95,8 %), «Гепабене» — 8 (0,4 %), «Галстена» — 3 (0,1 %), «Карсил» — 2 (0,1 %) и другие — 79 (3,6 %). Рекомендуемый срок лечения составлял в среднем $(9,8 \pm 2,7)$ нед.

Во время второго визита проводили оценку гепатопротекторной терапии. 2137 (98,6 %) больных принимали препараты по предписанию врачей, остальные лечения по поводу НАСГ не получали. Причинами отсутствия приема гепатопротекторов у 30 (1,4 %) больных были: непредписание врачом — 15 (57,7 %), непереносимость — 9 (34,6 %), финансовые проблемы — 2 (7,7 %). Отсутствуют данные о 4 (13,3 %) пациентах.

Замена назначенного при первом визите препарата на другой проведена у 57 (2,8 %) больным, которым были предписаны ЭФН — 34 (64,2 %), «Гепабене» — 2 (3,8 %), «Галстена» — 3 (5,7 %), «Карсил» — 4 (7,5 %), другие — 10 (18,8 %). Отсутствуют данные о 4 (7,0 %) больных.

УЗИ является одним из основных неинвазивных инструментальных исследований для скрининговой диагностики НАЖБП при постановке предварительного диагноза с целью последующей верификации этиологического фактора у 20–30 % больных [9].

Отсутствие изменений, согласно результатам УЗИ печени (n = 2188), при первом визите отмечено у 2051 (95,7 %), а на фоне лечения (при втором визите) — у 1466 (69 %) пациентов (табл. 1).

Отсутствие патологии желчевыводящих путей, по данным ультрасонографии, при первом визите отмечено у 265 (12,8 %), при втором визите — у 473 (23,4 %) больных (табл. 2).

Выявление изменений структуры ПЖ у значительной части пациентов с НАЖБП указывает на вовлечение в патологический процесс двух основных органов, принимающих участие в регуляции липидного и углеводного обмена [4].

При первом визите отмечено увеличение активности АЛТ и АСТ, ЩФ в сыворотке крови по сравнению с показателями практически здоровых (табл. 3), что свидетельствует о наличии у больных НАСГ.

Повышение АЛТ и АСТ не всегда отражает степень поражения печеночной паренхимы, так как возможны варианты течения НАСГ без по-

вышения уровня активности печеночных трансаминаз [21].

В динамике гепатопротекторной терапии через 10–12 нед отмечена тенденция к снижению активности ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ) и холестаза (щелочной фосфатазы, ГГТП), однако достоверные изменения отсутствовали.

В рандомизированном проспективном слепом исследовании показана высокая эффективность ЭФН в суточной дозе 2370 мг у больных НАСГ и СД 2 типа (основная группа) на фоне базисной терапии (диетотерапия и метформин) по сравнению с контрольной группой, получавшей базисную терапию. Так, через 6 мес лечения у больных основной группы установлено достоверное снижение активности АЛТ в 1,6 раза, АСТ — в 1,47 раза, ГГТП — в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой [23].

Патогенетически оправдано назначение больным НАСГ эссенциальных фосфолипидов («Эссенциале Н», ЭФН), основное действующее вещество которых — 1,2-дифосфатидилхолин (ДЛФХ), участвующий в регуляции липидного обмена в гепатоцитах, обладающий антифибротической и антиоксидантной активностью, повышающий текучесть биомембран и ферментативную активность фосфолипидзависимых

Таблица 1. Ультрасонографические показатели печени и желчного пузыря у больных НАСГ в динамике наблюдения

Показатель	Визит 1	Визит 2
Гепатомегалия	1656 (76,7 %)	814 (38 %)
Повышение эхогенности печени	92 (4,3 %)	660 (31 %)
Изменения структуры печени	941 (45,9 %)	510 (25 %)
Диаметр v. porta, мм	11,3 ± 3,0	10,4 ± 3,0
Перегиб желчного пузыря	921 (44,5 %)	771 (38,2 %)
Уплотнение стенок желчного пузыря	1499 (72,4 %)	1122 (55,6 %)

Таблица 2. Ультрасонографические показатели ПЖ и селезенки у больных НАСГ в динамике наблюдения

Показатель	Визит 1	Визит 2
Увеличение размера ПЖ	577 (27,2 %)	222 (10,4 %)
Повышение эхогенности ПЖ	375 (17,6 %)	905 (42,8 %)
Изменения структуры ПЖ	739 (36 %)	449 (21,9 %)
Увеличение размера селезенки	190 (8,9 %)	83 (4 %)
Повышение эхогенности селезенки	1696 (84,5 %)	1903 (95 %)
Диаметр v. lienalis, мм	6,8 ± 1,7	6,5 ± 1,7

Примечание. ПЖ — поджелудочная железа.

Таблиця 3. Ультрасонографічні показателі ПЖ і селезенки у больных НАСГ в динаміці спостереження

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Общий белок, г/л	64–83	73,5 ± 7,7	74 ± 6,7
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	180–320	233,9 ± 56,6	235,2 ± 51,4
Билирубин, мкмоль/л	8,5–20,5	19,1 ± 6,2	16,1 ± 3,4
АЛТ, МЕ/л	3–30	50,2 ± 19,9	36,0 ± 12,8
АСТ, МЕ/л	11–32	42,4 ± 18,5	30,9 ± 11,9
ГГТП, МЕ/л	2–65	44,0 ± 21,1	37,0 ± 42,2
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	30–120	158,6 ± 66,0	148,6 ± 61,9
Глюкоза крови, ммоль/л	3,3–5,5	5,6 ± 1,6	5,1 ± 1,0
Холестерин, ммоль/л	3–6	6,5 ± 3,3	5,5 ± 1,2
Протромбиновое время, с	11–15	17,1 ± 3,8	16,6 ± 3,8
ПТИ, %	80–100	87,2 ± 9,8	83,1 ± 9,7

мых ферментов, что приводит к нормализации проницаемости мембран и улучшению в них обменных процессов [5, 7]. Восстановление поврежденных мембран митохондрий препятствует «утечке» цитохрома в цитоплазму и запуску каскада запрограммированной гибели клеток [15].

Фосфолипиды, обогащенные полиненасыщенными жирными кислотами, встраиваясь в плазматические клеточные и субклеточные мембраны, способствуют активной конформации интегральных белков. Полиненасыщенные фосфолипиды, встраиваясь в анулярные слои биомембран, модулируют работу рецепторного аппарата, позитивно влияя на углеводный обмен [13].

Особый интерес представляют такие свойства ДЛФХ, как подавление трансформации жирдепонизирующих клеток печени (клеток Ито) в фибробласты; повышение активности коллагеназы; значительное уменьшение образования *in vivo* F₂-изопростанов (маркеры ПОЛ) [18].

Стимуляция триглицеридлипазы гепатоцитов под действием полиненасыщенного фосфатидилхолина способствует высвобождению жирных кислот в кровотоки и уменьшению стеатоза печени. Следует учитывать, что фосфолипиды угнетают активность фермента, увеличивающего накопление холестерина в печени, — ацилкоэнзим А-холестеролацилтрансферазы [15].

Под влиянием ЭФН активируется лецитинхолестеролацилтрансфераза, которая участвует в эстерификации холестерина в ЛПВП, повышая их акцепторные свойства [6].

ЭФН назначают по 2 капсулы 3 раза в сутки. Оптимальная продолжительность курса лечения — 6–12 мес. Целесообразно начинать с комбиниро-

ванного приема («Эссенциале Н» внутривенно струйно в дозе 500 мг (10 мл) с одновременным приемом ЭФН по 2 капсулы (600 мг) 3 раза в сутки первые 10–14 дней лечения) с последующим назначением препарата перорально в дозе не менее 1,8 г/сут в течение 3–6 мес [10, 13].

«Эссенциале Н» и ЭФН можно применять также при стеатогепатите алкогольной и смешанной этиологии, учитывая плеiotропность механизмов действия препарата [10, 25].

Основанием для увеличения дозы и пролонгирования сроков лечения ЭФН для повышения эффективности лечения НАСГ являются результаты крупного плацебоконтролируемого исследования NCT00211848 (Ch. Lieber, 2007), свидетельствующие о значительном снижении через 12 мес уровня сывороточных трансаминаз, а через 36 мес — индекса фиброза у больных с вирусным гепатитом С на фоне противовирусной терапии и приема ЭФН в дозе 4,5 г/сут по сравнению с плацебо.

Выводы

В результате проведенного исследования установлена взаимосвязь НАСГ со следующими факторами риска:

- возраст (большинство больных (57,1 %) принадлежат к возрастной группе 41–60 лет);
- масса тела (развитие НАСГ связано с избыточной массой тела: ИМТ = 25–30 кг/м² у 35,8 %, ИМТ > 30 кг/м² — у 51,8 % больных);
- сердечно-сосудистые заболевания (наличие артериальной гипертензии у 52,9 % больных, другие заболевания — у 28,9 % пациентов);
- ранее выявленные нарушения липидного обмена у 63,5 % больных (увеличение уровня

триглицеридов (31,3 %), ОХ (63,3 %), ЛПНП (21,4 %) и снижение ЛПВП (12,7 %);

- СД (35,1 %), в частности 90,8 % случаев СД 2 типа с длительностью заболевания 1–5 лет (53 %) и 5–10 лет (39,2 %);

- синдром нарушения кишечного микробиоценоза (47,2 %), преимущественно I–II стадии (42,5 %).

Выделены следующие факторы, влияющие на выбор лечения НАСГ:

- гепатомегалия (у 72,5 % пациентов), определяемая пальпаторно (преимущественно на 1,0–1,5 см (85,8 %)) и ультрасонографически (76,7 %), изменения в структуре печени (45,9 %), уплотнение стенок желчного пузыря (72,4 %);

- наличие общей слабости (61,5 %), легкого дискомфорта в животе (75,4 %), сопутствующего кишечного дисбиоза (47,2 %);

НАСГ у жителей Украины ассоциирован с нарушениями липидного обмена, что является обоснованием для использования препаратов эссенциальных фосфолипидов с целью их коррекции.

На фоне лечения с использованием ЭФН у больных НАСГ отмечено снижение частоты гепатомегалии в 2 раза и обнаружения ультрасонографических изменений структуры печени в 1,8 раза.

Наличие тенденции к нормализации лабораторных и биохимических показателей (активности АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы) у больных НАСГ в динамике лечения на фоне терапии «Эссенциале форте Н» в дозе 1800 мг/сут при средней длительности курса терапии (9,8 ± 2,7) недели свидетельствует о необходимости пролонгации приема гепатопротектора (до 6 мес и более) и/или увеличения дозы препарата до 2700–3600 мг/сут.

Список литературы

1. Адашева Т.В. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии // Лечащий врач.— 2003.— № 10.— С. 5–7.
2. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? // Русск. мед. журн.— 2011.— Т. 19, № 11.— С. 1038–1046.
3. Гундерманн К.-Й. Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению // Рос. мед. вести.— 2009.— Т. 14, № 2.— С. 1–7.
4. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты // Рос. мед. вести.— 2010.— Т. 15, № 1.— С. 54–62.
5. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Невойт А.В. Детоксическая и белково-синтетическая функции печени: сравнительный анализ влияния гепатопротекторов различного механизма действия // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2004.— № 1.— С. 75–76.
6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинический разбор: тучная пациентка с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией // Лечащий врач.— 2010.— № 10.— С. 73–78.
7. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Лечащий врач.— 2010.— № 2.— С. 18–24.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2010.— Т. 20, № 1.— С. 4–13.
9. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Рос. мед. вести.— 2010.— Т. XV, № 1.— С. 41–46.
10. Подымова С.Д. Болезни печени: Рук-во для врачей.— 4-е изд.— М.: Медицина, 2005.— 768 с.
11. Скрыпник И.Н. Неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему // Consilium Medicum Ukraina.— 2008.— № 2.— С. 26–30.
12. Скрыпник И.Н. Избыточный вес как основа НАСГ и актуальная медико-социальная проблема // Здоров'я України.— 2009.— № 20.— С. 20–22.
13. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія.— Полтава: Дивосвіт, 2007.— 425 с.
14. Цуканов В., Тонких Ю., Каспаров Э. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // Врач.— 2010.— № 9.— С. 2–6.
15. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени // Справочник поликлинического врача.— 2009.— № 5.— С. 21–25.
16. Baumeister S.E., Volzke H., Marshall P. et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation // Gastroenterology.— 2008.— Vol. 134, N 1.— P. 85–94.
17. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Ann. Hepatol.— 2009.— Vol. 8, N 1.— P. 4–8.
18. Gundermann K.-J., Kreuzfeldt Ch., Schumacher R. Дилинолеилфосфатидилхолин — основной ингредиент Эссенциале? // Consilium Medicum.— 2010.— N 8.— С. 81–86.
19. Kirsten R., Heintz B., Nelson K. Polyenylphosphatidylcholine improves the lipoprotein profile in diabetic patients // Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 1994.— Vol. 32, N 2.— P. 53–56.
20. Malhi H., Gores G. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease // Semin. Liver. Dis.— 2008.— Vol. 28.— P. 360–369.
21. Mofrad P., Contos M.J., Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // Hepatology.— 2003.— Vol. 37.— P. 1286–1292.
22. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference // Hepatology.— 2010.— Vol. 53, N 2.— P. 372–384.
23. Sas E.I., Grinevich V., Efimov O. Polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and able to influence positively on liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2 // Gut.— 2010.— Vol. 59, suppl. III.— A. 314–315.
24. Skrypyk I., Maslova G., Mandryka L. Basic pathogenetical mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis // Interfaces and controversies in gastroenterology: Abstr. Falk Symposium 185 (Mainz, Germany, 3–4.10.12).— Mainz, 2012.— P. 77.
25. Treede I., Braun A., Sparla R. Anti-inflammatory effects of phosphatidylcholine // J. Biol. Chem.— 2007.— Vol. 282, N 5.— P. 155–164.

І.М. Скрипник

Оцінка терапевтичних підходів до лікування неалкогольного стеатогепатиту в Україні та його взаємозв'язок з чинниками ризику: результати відкритого мультицентрового проспективного дослідження DIREG_L_04443

Підставою для проведення подібного дослідження в Україні була необхідність вивчення взаємозв'язку НАСГ з чинниками ризику та низький рівень схильності до лікування пацієнтів з НАСГ.

Мета роботи — оцінити терапевтичні підходи до лікування НАСГ в Україні та встановити його взаємозв'язок з чинниками ризику.

Матеріали та методи. Обстежено 2188 (52,2 % жінок і 47,8 % чоловіків) осіб у 37 містах України. Середній вік — $(51,0 \pm 11,2)$ року. З обстежених 1935 (91,6 %) осіб проживали у містах. Діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки ґрунтувалася на критеріях Dionysus study (2007) з урахуванням анамнезу захворювання, результатів об'єктивного фізичного обстеження, біохімічного аналізу крові (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, ліпідний спектр), антропометричних даних, відсутності маркерів вірусного гепатиту, результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Результати та обговорення. Індекс маси тіла у 780 (35,8 %) осіб дорівнював 25–30 кг/м², у 1130 (51,8 %) — понад 30 кг/м². У 52,9 % осіб мала місце артеріальна гіпертензія, у 63,5 % — гіперхолестеринемія, у 31,3 % — гіпертригліцеридемія; у 61,7 % — цукровий діабет 2 типу. НАСГ асоціювався з кишечним дисбіозом I–II стадії у 42,5 %, III–IV стадії — у 4,7 % хворих. Найчастіше для лікування НАСГ призначали есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) — 56,1 %, силімарин — 21,3 %, «Галстену» — 7 %. Під час першого візиту гепатопротектори призначили 2184 (99,8 %) пацієнтам. 2088 (95,6 %) пацієнтів отримували ЕФЛ у дозі 1,8 г/добу впродовж $(9,8 \pm 2,7)$ тиж. На тлі лікування з використанням ЕФЛ у хворих на НАСГ відзначено зниження частоти гепатомегалії вдвічі, ультрасонографічних змін структури печінки — в 1,8 разу. Під час другого візиту (через 10–12 тиж) встановлено тенденцію до нормалізації біохімічних показників крові у хворих на НАСГ.

Висновки. Для підвищення ефективності лікування доцільно подовжити тривалість терапії ЕФЛ до 6–12 міс, призначаючи традиційні дози або збільшуючи добову дозу (до 2,4–3,6 г/добу), оскільки призначення загальноприйнятої дози (1,8 г/добу) впродовж 3 міс не завжди є ефективним.

I.N. Skrypnyk

Assessment of therapeutic approaches to the NASH treatment in Ukraine and its correlation with risk factors: results of the open multicentre prospective study DIREG_L_04443

The ground for the conduction of the trial Ukraine was the necessity to investigate the relationship of NASH with the risk factors and low compliance level to the treatment in patients with NASH in Ukraine.

The aim was to study the therapeutic approaches to NASH treatment in Ukraine and to define its intercommunication with the risk factors.

Materials and methods. The study involved 2188 persons (52.2 % women and 47.8 % men) from 37 cities of Ukraine, the mean age 51 ± 11.2 years. From the investigated persons, 1935 (91.6 %) subjects were urban residents, and 177 (8.4 %) lived in countryside. The NAFLD diagnosis was based on the criteria of Dionysus study (2007), taking into account anamnesis of disease, objective physical inspection, anthropometry, biochemistry of blood (ALT, AST, GGT, AP, lipid spectrum), negative markers of viral hepatitis, abdominal ultrasonic scanning.

Results and discussion. The following BMI index values have been defined: 25–30 in 780 (35.8 %) subjects, and 30 and higher in 1130 (51.8 %) patients. In 52.9 % persons arterial hypertension was fixed, in 63.5 % ones had hypercholesterolemia, and 31.3 % from investigated had hypertriglyceridemia. Type 2 diabetes mellitus was revealed in 61.7 %. NASH was associated with intestinal dysbiosis of stage I–II at 42.5 %, stage III–IV in 4.7 %. The most prevalent hepatoprotector was Essential phospholipids, 7644 (56.1 %) of pts received it, Sylmarin was given to 290 (21.3 %) pts, Galstena to 95 pts (7.0 %). At Visit 1 hepatoprotectors were prescribed to 2184 (99.8 %) pts. 2088 (95.6 %) pts were prescribed mostly by Essential phospholipids (1.8 g/day) during 9.8 ± 2.7 weeks. Within the course EPL treatment the pts show decrease of frequency of hepatomegalia by 2 times, detection of ultrasonography alterations of liver structure by 1.8 times. There are some tendencies towards normalization in blood biochemical indices in NAFLD pts at visit 2 after target treatment.

Conclusions. To improve treatment efficiency, it's expediently to comply the treatment duration (up to 6–12 months) by using traditional doses or to increase daily EPL dose (2.4–3.6 g per day), as the use of traditional dose (1.8 g/day) during 3 months is not always as it's supposed to be efficient. □

Контактна інформація

Скрипник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф.,
проректор з науково-педагогічної роботи і післядипломної освіти, зав. кафедри
36024, м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. ВДНЗУ УМСА. Тел.: (5322) 243-95, 256-07. E-mail: scrin69@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 12 лютого 2013 р.