



Г. Д. Фадеєнко, І. Е. Кушнір

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», Харків

Ефективність препарату «Еслідин» у хворих на неалкогольний стеатогепатит

Мета — оцінити ефективність і безпечність препарату «Еслідин» у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) порівняно з референтним препаратом есенціальних фосфоліпідів.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих на НАСГ, з них 30 (13 чоловіків, 17 жінок) отримували препарат «Еслідин» (основна група), а решта (11 чоловіків, 19 жінок) — референтний препарат есенціальних фосфоліпідів (група порівняння). Оцінювали динаміку клінічних синдромів, біохімічних параметрів сироватки крові (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, γ -глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза, ліпідний профіль, глюкоза, глікозильований гемоглобін), ультрасонографічних параметрів (краніо-каудальні розміри печінки, ступінь стеатозу) через 2, 4 і 12 тиж терапії.

Результати. Через 4 тиж від початку лікування у хворих основної групи відзначено практично повне зникнення клінічної симптоматики, в групі порівняння — лише тенденцію до зменшення частоти симптомів. Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалася зниженням активності запального процесу в тканині печінки. Рівень цитолітичних ферментів в основній групі через 4 тиж від початку терапії достовірно знизився ($p < 0,05$), причому у 93,3 % хворих у цей термін функціональна активність печінки досягала фізіологічної норми. У групі порівняння біохімічну ремісію стеатогепатиту досягнуто через 12 тиж. На тлі прийому «Еслідину» спостерігали тенденцію до поліпшення показників ліпідного (зниження рівня загального холестерину і проатерогенних фракцій ліпопротеїдів) і вуглеводного (зменшення глікемії та інсулінорезистентності) обміну. У групі порівняння змін не виявлено. Відзначено позитивний вплив «Еслідину» на регрес жирової інфільтрації гепатоцитів і зменшення розмірів печінки за даними ультрасонографії, порівнянне з таким референтного препарату.

Висновки. «Еслідин» сприяє позитивній динаміці клінічних виявів НАСГ, зменшує активність запального процесу в печінці, позитивно впливає на сонографічні показники, що відбивають ступінь вираженості стеатозу печінки, що дає змогу рекомендувати його для лікування хворих на НАСГ не лише на стадії активації запального процесу в тканині печінки, а і на етапі підтримувальної терапії для запобігання прогресуванню захворювання.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, лікування, «Еслідин».

За останніми даними, поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у Західній Європі становить 20–30 %, у країнах Азії — 15 % [7]. Згідно зі статистичними даними, в популяції «здорових» осіб НАЖХП документують у 10–15 % [12, 14], тоді як серед хворих на абдомінальне ожиріння — у 70–100 % [23, 24]. НАЖХП асоційована не лише з ожирінням, але й з артеріальною гіпертензією (АГ), інсулінорезистентністю (ІР) та дисліпідемією [21] і тому на сучасному етапі частіше розглядається

як печінкова маніфестація метаболічного синдрому (МС) [8].

Епідеміологічні аспекти НАЖХП в Україні досі достатньо не вивчено. В цілому в Україні за 5 років захворюваність на стеатогепатит різної етіології підвищилася на 76,6 %, цирозу печінки (ЦП) — на 75,6 %.

Відкрите багатоцентрове рандомізоване проспективне дослідження-спостереження DIREG, проведене в Росії в 2007 р. з участю понад 30 тис. осіб (середній вік — 47,8 року), продемонструвало, що поширеність НАЖХП у популяції становить 26,1 %, ЦП виявлено у 3 % хворих, стеатоз —

у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1% [3]. За результатами дослідження встановлено, що найчастішими чинниками ризику в популяції НАЖХП є АГ, дисліпідемія, гіперхолестеринемія та абдомінальне ожиріння. Частка пацієнтів з окремим чинником ризику у популяції осіб з НАЖХП була вищою, ніж частка пацієнтів з цим же чинником ризику у загальній популяції пацієнтів, залучених в аналіз.

Гіперглікемія та гіперінсулінемія останніми роками мають важливе прогностичне значення у хворих на НАЖХП. Доведено, що порушення толерантності до вуглеводів та цукровий діабет (ЦД) 2 типу стимулюють ліпогенез. Атерогенну дисліпідемію виявляють у 20–92% хворих на НАЖХП [13].

Таким чином, НАЖХП є чинником ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи і визначає їх наслідок більшою мірою, ніж наслідок захворювань печінки.

Приблизно у 5–10% пацієнтів безсимптомний стеатоз трансформується в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який характеризується приєднанням запалення та прогресуючою загибеллю гепатоцитів. Поширеність НАСГ нижче, ніж НАЖХП у цілому, що пов'язане з відносно невеликою кількістю досліджень, в яких застосовували біопсію печінки і гістологічну оцінку наявності НАСГ. Згідно з доступними даними, в загальній популяції НАСГ трапляється з частотою 2–3%. У 20–30% населення індустріально розвинених країн діагностують МС, що практично відповідає поширеності НАЖХП. За даними досліджень із залученням пацієнтів з морбідним ожирінням, НАЖХП виявили у 91% осіб, НАСГ — у 37%. За наявності компонента МС — ЦД 2 типу НАЖХП діагностували у 63–70% хворих [6, 9, 11].

Одна з головних ланок багатофакторного патогенезу НАЖХП — ІР [6, 18]. Основними компонентами ліпідів гепатоцитів є тригліцериди (ТГ). Останні синтезуються з жирних кислот та гліцерофосфату. Накопичення жирів у печінці може бути наслідком надмірного надходження вільних жирних кислот у печінку або посиленого їх синтезу печінкою з ацетил-коА, особливо при надлишку останнього. Джерелами гліцерофосфату в гепатоциті є гліцерин, який утворюється при гідролізі ліпідів, та глюкоза, котра в процесі гліколізу перетворюється на фосфатидну кислоту, яка запускає реакції синтезу ТГ. Таким чином, продукція ТГ у гепатоциті перебуває у прямій залежності від вмісту в ньому жирних кислот, ацетил-коА і глюкози [6]. Якщо утворення ТГ превалює над синтезом ліпопротеїнів і

секрецією останніх з гепатоцита у вигляді ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ), то відбувається накопичення жиру в гепатоциті, що спричиняє посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів з накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів і розвитком некрозу печінкових клітин [3–5]. Накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів призводить до надмірного споживання оксиду азоту, що посилює ендотеліальну дисфункцію, спричиняє прогресування АГ.

Різноманітність етіологічних чинників і патогенетичних механізмів формування НАЖХП не дають змоги розробити стандартизовані терапевтичні підходи до ведення пацієнтів з НАЖХП. Основною метою лікування цього захворювання є запобігання розвитку НАСГ на тлі стеатозу та подальшому його прогресуванню у фіброз і ЦП [20].

Доведено, що фізичні вправи тривалістю не менше ніж 1 год на добу у поєднанні з дієтою сприяють достовірно більш значущому поліпшенню біохімічних і гістологічних показників порівняно зі зменшенням калорійності раціону [15]. Зниження маси тіла (500–1000 г/тиж) і нормалізація вуглеводного обміну супроводжуються позитивною динамікою клініко-лабораторних показників і зменшенням індексу гістологічної активності [19].

Оскільки НАЖХП часто асоціюється з діабетом та дисліпідемією, вивчають вплив на стеатоз метформіну, тiazолідиндіонів, фібратів, статинів та інших препаратів, дія яких спрямована на нормалізацію вуглеводно-жирового обміну. В деяких дослідженнях виявлено позитивний вплив такої терапії на біохімічні показники, проте поліпшення структури печінки остаточно не доведено. Тому вважають, що призначення статинів виправдане лише у випадках асоціації НАЖХП з гіперліпідемією, а інсуліносинтетайзерів — при діагностованому ЦД [10, 16].

Патогенетично обґрунтованим підходом до лікування НАЖХП є використання препаратів, які містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), які є основними елементами структури оболонки клітинних органел печінки і нормалізують метаболізм ліпідів та білків. В експериментальних роботах доведено, що фосфатидилхоліні, які містять поліненасичені жирні кислоти, здатні вбудовуватися в мембрани клітин, витісняючи холестерин зі складу мембранних фосфоліпідів, що сприяє підвищенню пластичності мембран, поліпшує роботу рецепторів та іонних каналів, а також робить мембрани стійкішими до дії пошкоджувальних чинників [1, 2].

Ефективність ЕФЛ вивчено в багатьох клінічних дослідженнях, проведених у різних країнах за участю більше ніж 5 тис. пацієнтів з жировою інфільтрацією печінки. Доведено вплив терапії ЕФЛ на біохімічні показники, ультразвукові ознаки стеатозу, клінічний перебіг НАЖХП, а також на гістологічну структуру печінки. Також проведено порівняльні дослідження з іншими гепатопротекторами, в яких ЕФЛ продемонстрували перевагу перед гліциризином (X.-I. Guo та співавт., 2012), та урсодезоксихолієвою кислотою (N. Arvind та співавт., 2006).

Останніми роками на фармацевтичному ринку України з'явився новий комплексний препарат «Еслідин» («Макіз-фарма», Росія), до складу якого входять ЕФЛ у комбінації з метіоніном. Одна капсула містить: ліпоїди ППЛ-400 (у перерахунку на 100 % вміст поліненасичених фосфоліпідів із соєвого лецитину — фракція PPL (ЕФЛ)) 300 мг, метіонін (у перерахунку на 100 % речовину) 100 мг, олію соєву — до 550 мг.

У клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» проведено відкрите порівняльне дослідження.

Мета — оцінити ефективність та безпечність лікарського препарату «Еслідин» у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом порівняно з референтним препаратом есенціальних фосфоліпідів

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були 60 хворих на НАСГ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні гастроентерології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», віком від 25 до 70 років (середній вік — $(42,2 \pm 10,1)$ року), з них 24 (40 %) чоловіки та 36 (60 %) жінок.

Методом випадкової вибірки пацієнтів згідно з вимогами протоколу дослідження розподілили на дві порівнянні за гендерними та віковими ознаками групи: основну — 30 хворих (13 чоловіків, 17 жінок), які отримували препарат «Еслідин» по 2 капсули тричі на добу перед їдою протягом 12 тиж, і порівняння — 30 хворих (11 чоловіків, 19 жінок), які отримували референтний монокомпонентний препарат ЕФЛ по 2 капсули тричі на добу протягом 12 тиж.

Оцінку клінічної ефективності препарату «Еслідин» у терапії НАСГ проводили за єдиною схемою, яка передбачала чотири основних візиту: перший — до лікування, другий — через 2 тиж від початку лікування, третій — через 4 тиж, четвертий — через 12 тиж лікування. Вивчали динаміку клініко-лабораторних та інструментальних

ознак. Ступінь вираженості основних клінічних синдромів визначали за такою шкалою: 0 балів — синдрому немає, 1 бал — слабкий ступінь, 2 бали — помірний, 3 бали — значний ступінь.

Визначення біохімічних параметрів сироватки крові хворих (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), γ -глутамілтранспептидаза, ліпідний профіль, глюкоза, глікозильований гемоглобін) проводили на автоматичному аналізаторі Humareader (Human, Німеччина).

Для кількісної оцінки ступеня вираженості ІР застосовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment (НОМА)) з визначенням індексу НОМА-ІР за формулою: $\text{НОМА-ІР} = (\text{інсулін натще (мОд/мл)} \cdot \text{глюкоза натще (ммоль/л)}) / 22,5$.

Дослідження гепатобіліарної системи проводили за допомогою ультразвукового сканера Philips-UA (США) конвексним мультичастотним датчиком 2–5 МГц. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої часток печінки, довжину і ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки. Ступінь стеатозу печінки встановлювали за такими ультразвуковими ознаками: ступінь I — незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми; ступінь II — помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь III — виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої частки значно порушена або взагалі відсутня.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати та обговорення

В основній групі тривалість НАСГ становила від 2 до 8 років (у середньому — $(3,7 \pm 1,4)$ року), в групі порівняння — дещо меншою (в середньому — $(2,8 \pm 1,1)$ року).

В обох групах основною причиною розвитку НАСГ була надлишкова маса тіла або ожиріння. У хворих спостерігали відхилення від норми показників, які відображують характер розподілу жирової тканини, а саме обводу талії (ОТ), стегон (ОС) та індексу талія/стегно (ІТС) (табл. 1). Середні значення ОТ в основній групі становили для чоловіків — $(101,25 \pm 2,53)$ см, для жінок — $(100,93 \pm 2,29)$ см, середні значення ОС — відповідно $(99,52 \pm 1,38)$ та $100,53 \pm 2,27$ см.

Таблиця 1. Основні клінічні характеристики груп хворих

| Показник | Основна група (n = 30) | Група порівняння (n = 30) |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Середній вік, років | 46,8 ± 12,1 | 45,3 ± 11,6 |
| Тривалість захворювання, роки | 3,7 ± 1,4 | 2,8 ± 1,1 |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 29,13 ± 0,46 | 31,1 ± 0,62 |
| Обвід талії, см | 101,7 ± 1,87 | 106,2 ± 1,24 |
| Обвід стегон, см | 100,03 ± 1,09 | 103,04 ± 0,82 |
| Індекс талія/стегна | 1,03 ± 0,02 | 1,04 ± 0,02 |
| Супутні захворювання | | |
| Артеріальна гіпертензія | 8 (26,7%) | 2 (6,7%) |
| Цукровий діабет 2 типу | 5 (16,7%) | 4 (13,3%) |
| Ішемічна хвороба серця | 6 (20,0%) | 5 (16,7%) |
| Хронічний панкреатит | 17 (56,7%) | 9 (30,0%) |
| ЖКХ | 2 (6,7%) | 1 (3,3%) |

Відповідні показники у групі порівняння були дещо меншими. Величина ІТС перевищувала 1,0 у всіх хворих обох груп.

Із супутніх захворювань виявлено компоненти МС – ЦД 2 типу. У 11 (36,7%) хворих обох груп спостерігали атеросклеротичні ураження судин серця, у третини хворих діагностовано артеріальну гіпертонію II стадії, 2–3-го ступеня. Дані, отримані при клініко-анамнестичному та антропометричному обстеженні хворих, відповідають даним літератури, які вказують на те, що розвиток НАСГ асоційований з підвищенням маси тіла, формуванням абдомінального типу розподілу жирової тканини, які є самостійними чинниками кардіоваскулярного ризику.

Основними скаргами, які пред'являли хворі на НАСГ обох груп на початку лікування, були астено-вегетативні вияви у вигляді загальної слабкості, швидкої втомлюваності, знедужання, зниження працездатності, порушення сну, а також абдомінально-больовий синдром (відчуття тяжкості або болю помірної інтенсивності у верхньому правому квадранті живота) та симптоми диспепсії (здуття живота, відчуття тяжкості після прийому жирної їжі, нудота).

У процесі лікування спостерігали суттєву динаміку основних клінічних виявів у вигляді зникнення або зменшення вираженості симптомів у хворих обох груп (табл. 2). Наприкінці 2-го тижня терапії в основній групі більше ніж у 2,4 рази зменшилася кількість пацієнтів з висо-

Таблиця 2. Динаміка основних клінічних синдромів у хворих на неалкогольний стеатогепатит

| Синдром | Вираженість, бали | До лікування | | Через 2 тиж | | Через 4 тиж | | Через 12 тиж | |
|-----------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|
| | | Основна група | Група порівняння | Основна група | Група порівняння | Основна група | Група порівняння | Основна група | Група порівняння |
| Астено-вегетативний | 1 | – | – | 5 (16,7%) | – | 28 (93,3%) | 17 (56,7%) | 30 (100%) | 30 (100%) |
| | 2 | – | 1 (3,3%) | 15 (50%) | 12 (40%) | 2 (6,7%) | 13 (43,3%) | – | – |
| | 3 | 24 (80%) | 25 (83,3%) | 10 (33,3%) | 18 (60%) | – | – | – | – |
| | 4 | 6 (20%) | 4 (13,3%) | – | – | – | – | – | – |
| Абдомінально-больовий | 1 | – | – | 11 (36,7%) | 6 (20%) | 28 (93,3%) | 20 (66,7%) | 29 (96,6%) | 27 (90%) |
| | 2 | – | – | 9 (30%) | 8 (26,7%) | 1 (3,3%) | 9 (30%) | 1 (3,3%) | 3 (10%) |
| | 3 | 26 (86,7%) | 27 (90%) | 10 (33,3%) | 16 (53,3%) | 1 (3,3%) | 1 (3,3%) | – | – |
| | 4 | 4 (13,3%) | 3 (10%) | – | – | – | – | – | – |
| Диспепсичний | 1 | 11 (36,7%) | 14 (46,7%) | 13 (43,3%) | 14 (46,7%) | 19 (63,3%) | 19 (63,3%) | 26 (86,7%) | 21 (70%) |
| | 2 | 16 (53,3%) | 11 (36,7%) | 16 (53,3%) | 12 (40%) | 11 (36,7%) | 10 (33,3%) | 4 (13,3%) | 9 (30%) |
| | 3 | 3 (10%) | 5 (16,7%) | 1 (3,3%) | 4 (13,3%) | – | 1 (3,3%) | – | – |
| | 4 | – | – | – | – | – | – | – | – |

ким та помірним ступенем астеничного та больового синдромів, у 11 (36,7%) пацієнтів повністю зникло відчуття дискомфорту в правому підребер'ї, у 5 (16,7%) зменшилась загальна слабкість і втомлюваність, поліпшився сон, тоді як у групі порівняння поліпшення самопочуття пацієнтів відбувалося повільніше. В обох групах по закінченні стаціонарного етапу лікування суттєвої динаміки з боку диспепсичних скарг не відбулося.

Через 1 міс від початку лікування у хворих основної групи відзначено практично повне зникнення клінічної симптоматики, у групі порівняння — лише тенденцію до зменшення частоти симптомів. Майже у всіх хворих (93,3%), які отримували базисну терапію «Еслідином», через 4 тиж були відсутні вияви астенії, хворі відзначали підвищення працездатності, настрою, відсутність стомлюваності, лише у 2 (6,7%) хворих зберігалась легка загальна слабкість наприкінці дня, тоді як у хворих групи порівняння повне нівелювання виявів астенії зафіксовано лише у 56,7%, а порушення сну, настрою і підвищена стомлюваність зберігалися у 43,4%.

На тлі терапії відзначено зменшення інтенсивності абдомінально-больового синдрому. Якщо наприкінці 2-го тижня в основній групі скарги на біль у правому підребер'ї помірного та легкого ступеня пред'являли 19 (63,3%) пацієнтів, то наприкінці 1-го місяця лікування скарги збереглися лише у 2 (6,6%) хворих проти 80,0 і 33,3% у групі порівняння. Повної регресії абдо-

мінального дискомфорту через 1 міс вдалося досягти у 93,3% в основній групі і лише у 66,6% у групі порівняння. Суб'єктивні астеничні та абдомінально-больові скарги у пацієнтів з НАСГ основної групи регресували на 7–12 днів раніше, ніж у хворих групи порівняння.

Диспепсичні симптоми у вигляді помірно вираженого та легкого здуття живота, розпирання, нестійких випорожнень зберігалися більше ніж у третини обстежених обох груп наприкінці 2-го і 4-го тижня без суттєвої динаміки. Через 12 тиж диспепсичний синдром був відсутній у більшості (86,7%) хворих основної групи і у 70% — контрольної, легкий метеоризм протягом дня мав місце відповідно у 13,3 і 30,0% хворих. Астеничних скарг не пред'являв жоден із хворих. Практично у всіх пацієнтів (відповідно 96,6 і 90,0%) зникли біль та дискомфорт у правій половині епігастрію.

Позитивна динаміка основних клінічних симптомів НАСГ свідчить про більшу ефективність «Еслідину» щодо досягнення клінічної ремісії порівняно з монокомпонентним препаратом ЕФЛ, про що свідчило зменшення виразності провідних клінічних виявів і регрес симптоматики у більш ранні терміни.

Суттєву перевагу «Еслідину» щодо скорочення тривалості та інтенсивності основних клінічних синдромів можна пояснити додатковим метаболічним ефектом метіоніну, який входить до складу препарату поряд з ЕФЛ. Завдяки здатності метіоніну активізувати дію більшості біологічних молекул, зокрема гормонів, вітаміну B_{12} , аскорбінової і фолієвої кислот, а також низки ферментів, знешкоджувати токсичні продукти, препарат сприяє швидкому регресу астеновегетативних та больових виявів НАСГ.

Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалася зниженням активності запального процесу в тканині печінки, про що свідчило зменшення рівня цитолітичних ферментів (рис. 1). Рівень АСТ в основній групі пацієнтів через 1 міс від початку терапії достовірно знизився з $(43,4 \pm 12,5)$ до $(21,8 \pm 11,2)$ МО/л ($p < 0,05$), а рівень АЛТ — з $(61,3 \pm 14,6)$ до $(34,7 \pm 11,8)$ МО/л ($p < 0,05$), причому практично в усіх хворих (у 93,3%) у цей термін функціональна активність печінки досягала фізіологічної норми.

Тенденцію до зниження активності цитолітичного синдрому спостерігали також у групі порівняння: рівень АСТ наприкінці 4-тижневого лікування референтним препаратом становив $(32,7 \pm 12,1)$ порівняно з $(39,6 \pm 16,4)$ МО/л на початку лікування, рівень АЛТ — відповідно

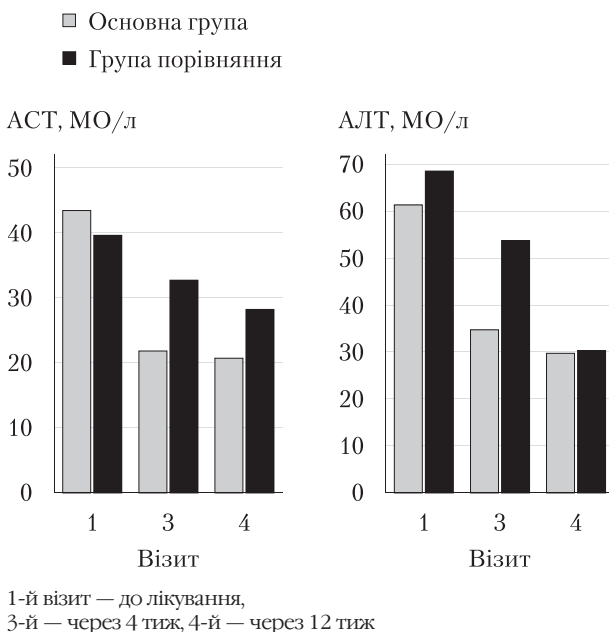
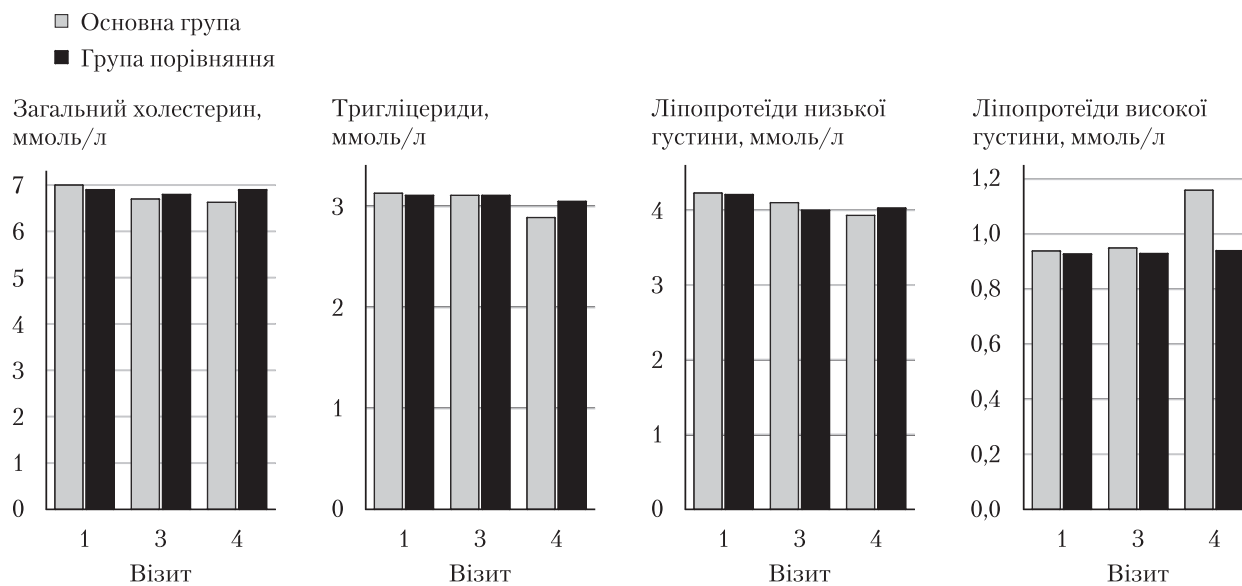


Рис. 1. Динаміка показників цитолітичного синдрому в групах хворих на неалкогольний стеатогепатит



1-й візит — до лікування, 3-й — через 4 тиж, 4-й — через 12 тиж

Рис. 2. Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит

($53,7 \pm 16,5$) і ($68,5 \pm 18,3$) МО/л, проте зазначені показники не досягали фізіологічної норми. Лише по закінченні дослідження у хворих констатували біохімічну ремісію стеатогепатиту.

Достовірна статистична різниця в динаміці цитолітичного синдрому в основній групі і групі порівняння вже через 1 міс від початку лікування свідчить про переваги «Еслідину» в терапії НАСГ над референтним препаратом. Це можна пояснити взаємним впливом ЕФЛ і метіоніну, що поліпшує функціональний стан клітин печінки, забезпечуючи цитопротективний ефект терапії за рахунок швидшого вбудовування фосфоліпідних молекул у ушкоджені ділянки мембрани гепатоцитів, заповнення їх дефектів та відновлення цілісності, індукції синтезу глутатіону, який захищає від оксидативного стресу.

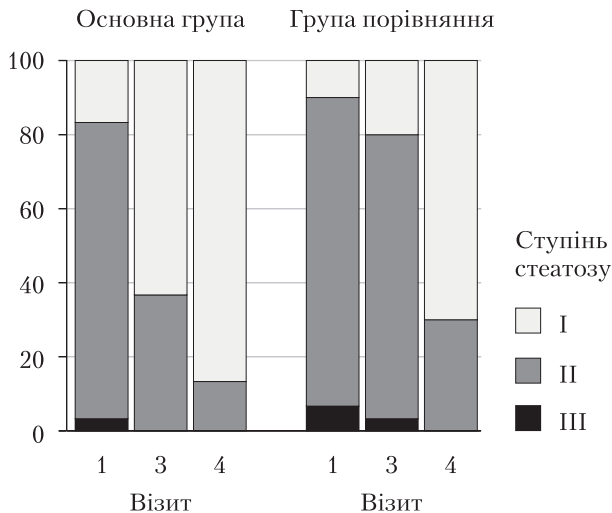
При аналізі ліпідного спектра крові не виявлено достовірних відмінностей між групами за вмістом загального холестерину, ТГ, ліпопротеїдів низької (ЛПНГ) та високої (ЛПВГ) густини

($p > 0,05$). Рівень загального холестерину та ЛПНГ залишався практично без змін через 4 і 12 тиж лікування в обох групах, проте виявлено позитивну тенденцію щодо ТГ та ЛПВГ в основній групі, тоді як у групі порівняння суттєвих змін ліпемії не виявлено (рис. 2).

Незважаючи на те, що суттєвої достовірної динаміки вуглеводного обміну в процесі лікування в обох групах не виявлено (табл. 3), звертала увагу позитивна тенденція до зниження глюкози натще у пацієнтів основної групи по закінченні терапії, що свідчить про можливі метаболічні ефекти препарату «Еслідин» у складі комплексної терапії. Позитивну тенденцію відзначено також щодо вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1) в основній групі на 12-му тижні терапії, тоді як у групі порівняння вона була відсутня (різниця недостовірна). Величина НОМА-IR як найбільш раннього діагностичного показника IR підтверджує можливі метаболічні ефекти «Еслідину» у складі комплексної терапії хворих на

Таблиця 3. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит

| Показник | До лікування | | Через 4 тиж | | Через 12 тиж | |
|---------------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Основна група | Група порівняння | Основна група | Група порівняння | Основна група | Група порівняння |
| Глюкоза натще, ммоль/л | $6,23 \pm 0,8$ | $6,15 \pm 0,9$ | $6,2 \pm 0,6$ | $6,15 \pm 0,8$ | $5,9 \pm 0,6$ | $6,1 \pm 0,6$ |
| HbA1, % | $6,6 \pm 0,2$ | $6,61 \pm 0,6$ | $5,97 \pm 0,8$ | $6,0 \pm 0,9$ | $5,59 \pm 0,4$ | $5,9 \pm 0,7$ |
| НОМА-IR, мкмоль фруктози/1 г Нб | $4,23 \pm 0,8$ | $4,21 \pm 0,9$ | $4,0 \pm 0,6$ | $4,0 \pm 0,9$ | $3,93 \pm 0,8$ | $4,03 \pm 0,8$ |



1-й візит — до лікування,
3-й — через 4 тиж, 4-й — через 12 тиж

Рис. 3. Динаміка показників ультразвукового дослідження печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит

НАСТ уже на 4-му тижні лікування на відміну від групи порівняння, хоча достовірної різниці по закінченні лікування не виявлено ($p > 0,05$).

Тенденція до зменшення рівня загального холестерину та проатерогенних ліпопротеїдів в основній групі пацієнтів свідчить про гіполіпемічний потенціал препарату, який реалізується внаслідок збільшення активності ліпопротеїнази, котра підвищує внутрішньосудинне розщеплення хіломікронів і ЛПДНГ, а також лецитин-холестеринацилтрансферази, яка бере участь в етерифікації холестерину у складі ЛПВГ.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на початку лікування, через 4 тиж та наприкінці лікування (через 12 тиж). На тлі позитивної динаміки клініко-лабораторних показників виявлено поліпшення ультрасоноскопічних показників, зокрема тенденцію до нормалізації акустичної щільності та розмірів печінки за рахунок зменшення ступеня її стеатозу, причому переважно у пацієнтів основної групи (рис. 3). Якщо на початку лікування у більшості хворих (80%) мав місце помірний стеатоз II ступеня, у 1 (3,3%) — стеатоз III ступеня та у 5 (16,7%) — стеатоз I ступеня, то вже через місяць відбулася зміна співвідношення частоти різних ступенів стеатозу за рахунок зменшення в 2,2 рази кількості пацієнтів з помірним стеатозом і збільшення в 3,6 рази кількості хворих з мінімальним ступенем жирової інфільтрації печінки.

На відміну від основної групи в групі порівняння через 1 міс у 1 хворого зберігався стеатоз

III ступеня, практично не зменшилася кількість хворих з помірним стеатозом (76,7% проти 83,3%), удвічі збільшилася кількість пацієнтів з мінімальним (I ступінь) підвищенням акустичної щільності печінки.

По закінченні лікування в обох групах спостерігали схожу ефективність щодо динаміки ехосоноскопічних ознак. Переважали хворі з мінімальним ступенем стеатозу (86,7% — в основній групі і 70% — у групі порівняння). Лише у 4 (13,3%) пацієнтів основної групи і у третини пацієнтів групи порівняння зберігся помірний стеатоз. Вираженої жирової інфільтрації печінки не зафіксовано у жодного пацієнта.

Кількість пацієнтів зі збільшеними розмірами печінки в основній групі зменшилась удвічі вже по закінченні курсу лікування, у групі порівняння — в 1,5 рази. Нормальні розміри печінки відзначено у 23 (76,7%) хворих основної групи і у 18 (60%) — групи порівняння. Через 12 тиж спостерігали достовірне зменшення краніо-каудального розміру правої частки печінки (з $(16,9 \pm 0,3)$ до $(12,4 \pm 0,7)$ см у хворих основної групи ($p < 0,05$) та з $(16,5 \pm 0,7)$ до $(13,4 \pm 0,6)$ см у групі порівняння ($p < 0,05$)).

Позитивна динаміка ехосоноскопічних ознак свідчить про потужний ліпотропний ефект «Еслідину», завдяки якому відбувається регрес жирової інфільтрації гепатоцитів і зменшення розмірів печінки у менші терміни, ніж при лікуванні референтним препаратом. Для максимального відновлення морфологічної і функціональної структури печінкової паренхіми доцільним є тривалий прийом препарату (не менше ніж 12 тиж).

Переносність препарату «Еслідин» 28 (93,3%) пацієнтів оцінили як «відмінну», 2 (6,7%) — як «добру». У 2 (6,7%) хворих основної групи в перших 2 дні лікування відзначено побічні явища у вигляді посилення дискомфорту в правому підбер'ї та закрепу, проте ці явища не мали клінічно значущого характеру, самостійно повністю зникли і не потребували вжиття додаткових заходів та відміни препарату.

Висновки

Проведене дослідження продемонструвало, що препарат «Еслідин» чинить позитивний вплив на перебіг неалкогольного стеатогепатиту. Виявлено статистично достовірну його перевагу над референтним препаратом (зменшення тривалості, інтенсивності і частоти основних клінічних виявів астено-вегетативного та абдомінально-больового синдромів).

Установлено позитивний вплив препарату «Еслідин» на показники, які відображують

функціональну активність печінки, про що свідчило достовірне зниження активності цитолітичних ферментів, тенденція до поліпшення показників ліпідного (зниження рівня загального холестерину і проатерогенних фракцій ліпопротеїдів) та вуглеводного (зменшення глікемії та інсулінорезистентності) обміну.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит препарат «Еслідин» продемонстрував позитивний вплив на зниження ступеня вираженості стеатозу гепатоцитів, порівняний з таким референтного препарату есенціальних фосфоліпідів. Прийом «Еслідину» сприяв зменшенню розмірів печінки наприкінці 12-го тижня лікування, що було достовірно підтверджено при ультразвуковому дослідженні.

Позитивну динаміку клінічних симптомів і біохімічних показників спостерігали вже по закінченні 4-го тижня лікування. Для досягнення повної клініко-біохімічної і морфологічної ремісії неалкогольного стеатогепатиту доцільний прийом «Еслідину» не менше ніж 3 міс.

Препарат «Еслідин» має високий профіль безпеки і переносності. Низька частота небажаних ефектів дає змогу широко і тривало застосовувати його в клінічній практиці.

Комбінований гепатопротектор «Еслідин» може бути препаратом вибору для лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит не лише на стадії активації запального процесу в тканині печінки, а і на етапі підтримувальної терапії для запобігання прогресуванню захворювання.

Список літератури

1. Балуква Е.В., Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. — Режим доступа: www.rmj.ru/articles_7995.htm.
2. Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // *Consilium medicum* (приложение Гастроэнтерология). — 2009. — № 2. — С. 3—5.
3. Драпкина О.М., Тацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома // *Рос. мед. вести.* — 2010. — № 2. — С. 72—78.
4. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // *Лечащий врач.* — 2010. — № 2.
5. Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А. Применение гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *Фарматека.* — 2011. — № 15.
6. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени // *Фарматека.* — 2011. — № 12.
7. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129 (1). — P. 113—121.
8. Bedogni G., Bellentani S., Tiribelli C. A simple index of lipid over accumulation is a good marker of liver steatosis // *BMC Gastroenterol.* — 2013. — N 11. — P. 98.
9. Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28. — P. 155—161.
10. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142. — P. 1592—1609.
11. Chen S.H., He F., Zhou H.L. et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *J Digestive Diseases.* — 2011. — Vol. 12. — P. 125—130.
12. Chiang D.J., Pritchard M.T., Nagy L.E. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300. — P. 697—702.
13. Ghouri N., Preiss D., Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52. — P. 1156—1161.
14. Hamaguchi M., Kojima T., Ohhara A. et al. Protective effect of alcohol consumption for fatty liver but not metabolic syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 156—67.
15. Johnson N.A., Sachinwalla T., Walton D.W. et al. Reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 5. — P. 110—112.
16. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52. — P. 79—104.
17. Musso G. et al. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: Adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 56 (3). — P. 933—942.
18. Padma L., Mukaddam Q., Trailokya A. An observational study of essential-L in the treatment of patients with fatty liver disease // *Indian J. Clin. Practice.* — 2013. — Vol. 23, N 11. — P. 735—739.
19. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 121—129.
1. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Endpoints and clinical trial nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 362. — P. 1675—1685.
21. Tarantino G., Finelli C. Non-alcoholic fatty liver, diet and gut microbiota // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2013. — Vol. 37. — P. 216—223.
22. Wang C.W., Lin H.Y., Shin S.J. et al. The PNPLA3 I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in a normoglycaemic population // *Liver Int.* — 2011. — Vol. 31. — P. 1326—1331.
23. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. 124—131.
24. Wong V.W., Wong G.L., Chim A.M. et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 102. — P. 1682—1688.

Г. Д. Фадеенко, И. Е. Кушнир

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Ефективність препарату «Еслидин» у больних с неалкогольним стеатогепатитом

Цель — оценить эффективность и безопасность препарата «Еслидин» в лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) по сравнению с референтным препаратом эссенциальных фосфолипидов.

Материалы и методы. Обследовано 60 больних НАСГ, из них 30 (13 мужчин, 17 женщин) получали препарат «Еслидин» (основная группа), а остальные (11 мужчин, 19 женщин) — референтный препарат эссенциальных фосфолипидов (группа сравнения). Оценивали динамику клинических синдромов, биохимических параметров сыворотки крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, липидный профиль, глюкоза, гликозилированный гемоглобин), ультрасонографических параметров (кранио-каудальные размеры печени, степень стеатоза) через 2, 4 и 12 нед терапии.

Результаты. Через 4 нед от начала лечения у больних основной группы отмечено практически полное исчезновение клинической симптоматики, в группе сравнения — лишь тенденцию к уменьшению частоты симптомов. Положительная динамика клинических симптомов сопровождалась снижением активности воспалительного процесса в ткани печени. Уровень цитолитических ферментов в основной группе через 4 нед от начала терапии достоверно снизился ($p < 0,05$), причем у 93,3% больних в этот срок функциональная активность печени достигала физиологической нормы. В группе сравнения биохимическая ремиссия стеатогепатита была достигнута через 12 нед. На фоне приема «Еслидина» наблюдалась тенденция к улучшению показателей липидного (снижение уровня общего холестерина и проатерогенных фракций липопротеидов) и углеводного (уменьшение гликемии и инсулинорезистентности) обмена. В группе сравнения изменений не выявлено. Отмечено позитивное влияние «Еслидина» на регресс жировой инфильтрации гепатоцитов и уменьшение размеров печени по данным ультрасонографии, сопоставимое с таковым референтного препарата.

Выводы. «Еслидин» способствует положительной динамике клинических проявлений НАСГ, уменьшает активность воспалительного процесса в печени, позитивно влияет на сонографические показатели, отражающие степень выраженности стеатоза печени, что позволяет рекомендовать его для лечения больних НАСГ не только на стадии активации воспалительного процесса в ткани печени, но и на этапе поддерживающей терапии для предотвращения прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, лечение, «Еслидин».

G. D. Fadieienko, I. E. Kushnir

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Efficacy of the Eslidin in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Objective — to evaluate the efficacy and safety of the drug *Eslidin* in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in comparison with the reference preparation of essential phospholipids (EFL).

Materials and methods. The investigation involved 60 patients with NASH, including 30 patients (13 men, 17 women) received the drug *Eslidin* (study group) and 30 patients (11 men, 19 women) received EFL reference product (comparison group). The dynamics of clinical syndromes, biochemical parameters of serum (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyltransferase, alkaline phosphatase, lipid profile, glucose, glycosylated hemoglobin), ultrasonographic parameters (craniocaudal size of the liver, the degree of steatosis) were assessed after the 2nd, 4th and 12s weeks of therapy.

Results. After 4 weeks from the treatment start, observations showed practically complete removal of clinical symptoms in the study group and trend the reduction of symptoms' frequency in the comparison group. Positive dynamics of clinical symptoms was accompanied by a decrease in the activity of the inflammatory process in the liver tissue. The level of cytolytic enzymes in the main group after 4 weeks of therapy significantly decreased ($p < 0.05$), and in 93.3% of patients in this period of the functional activity of the liver reached physiological limits, while in the comparison group biochemical remission of steatohepatitis was achieved after 12 weeks. Against the background of *Eslidin* administration, the trend to the improvement of lipid (total cholesterol reduction and pro-atherogenic lipoprotein fractions) and carbohydrate (decrease insulin resistance and blood glucose) metabolism was observed, while in the comparison group no changes were revealed. Positive *Eslidin* effects were established as regards the regression of fatty infiltration of the hepatocytes and reducing the size of the liver by ultrasonography, comparable to that of the reference drug EFL.

Conclusions. It has been established that *Eslidin* promoted positive dynamics of the clinical NASH manifestations, reduced the activity of the inflammatory process in the liver. Moreover, it had positive effects on the sonographic parameters reflecting the severity of hepatic steatosis, and thus can be recommended for the treatment of patients with NASH, not only at the stage of activation of the inflammatory process in the liver, but also on the stage maintenance therapy to prevent disease progression.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, treatment, *Eslidin*. □

Контактна інформація

Фадеенко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України 61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а. Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 18 червня 2015 р.