

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай

*Харьковская медицинская
академия последипломного
образования*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО И АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Резюме

В статье представлены результаты изучения клинической эффективности отечественного препарата Ларнамин® у 20 больных (18 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 28 до 68 лет, средний возраст составил $42,3 \pm 7,3$ лет. Из 20 пациентов у 10 установлен диагноз неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у 10 – алкогольный стеатогепатит (АСГ), из них у 4 пациентов – АСГ, ассоциированный с HCV, что подтверждено данными ПЦР и анамнестически. При назначении препарата Ларнамин® при АСГ и НАСГ показатели цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов достоверно снижались, восстанавливаясь до нормальных величин к концу лечения в стационаре. Липидный спектр крови восстанавливался к концу лечения. При АСГ, ассоциированном с HCV, рекомендовано назначение высоких доз Ларнамина (4-6 ампул) на протяжении 2 недель с целью снижения синдрома цитолиза.

Ключевые слова

Неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, эффективность, Ларнамин®.

Одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины является проблема метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Метаболические поражения печени, среди которых наиболее значимыми являются неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, занимают в структуре хронических заболеваний печени более 50% [1, 6, 8, 19].

Алкогольная болезнь печени (АБП) — это различные морфологические формы поражения печени, возникающие при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя и обусловленные этим клинические проявления. Выделяют три основных формы АБП — жировая дистрофия, алкогольный стеатогепатит (АСГ) и цирроз печени (ЦП).

Алкоголь является главной причиной печеночной патологии в Европе, в России ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, АБП отличается высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации.

У 90% алкоголиков при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется ожирение печени, и у 5-15% из них в течение 20 лет развивается алкогольный стеатогепатит (АСГ) и цирроз печени (ЦП). У 10-35% алкоголиков при биопсии печени

выявляются изменения, характерные для АСГ [5, 9, 15, 22, 24].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о чрезмерном употреблении алкоголя. НАЖБП протекает в несколько стадий и представляет собой спектр последовательно развивающихся клинко-морфологических изменений паренхимы печени — жировая дистрофия (стеатоз), жировая дистрофия с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит — НАСГ), фиброз и цирроз печени на фоне прогрессирующих функциональных нарушений органа.

НАСГ представляет собой самостоятельную нозологическую форму хронического диффузного заболевания печени невирусной и неалкогольной природы, морфологическим эквивалентом которого служит стеатоз, некро-воспалительные изменения ткани печени с формированием последовательных стадий фиброза печени.

У 12-40% пациентов со стеатозом в течение 8-13 лет развивается НАСГ с ранним фиброзом. Частота верификации НАСГ, по данным биопсии печени в США и странах Западной Европы, составляет 7-9%, в 60-80% случаев

цирроз неясної етіології формується на фоні нераспознанного НАСГ.

В Україні за останні 5 років захворюваність стеатогепатитами різної етіології підвищилася на 76,6%, розповсюдженість НАСГ виросла в 2,2 рази [12, 14]. Епідеміологічне співвідношення АБП/НАЖБП становить 10-15:1 [9].

Неалкогольний і алкогольний стеатогепатит відрізняються за етіологією і епідеміологією, однак у них прослідковується общність патогенетических факторів розвитку захворювань печінки, однотипність біохіміческих, морфологіческих, ультразвукових критерієв. Як НАЖБП, так і АБП характеризуються чрезмерним накопленням жиру в печінки, то єсть стеатозом печінки.

Механізми трансформації стеатоза в НАСГ включають ряд патогенетических звеньєв, ідентичних як при алкогольному, так і неалкогольному ураженні печінки [2, 7, 9, 13].

При прогресуванні стеатоза печінки і появи ознак запалення і фіброза розвивається стеатогепатит. Основним причинним фактором його розвитку слугує алкоголь (більше 65% випадків).

АСГ представляє собою основну форму АБП, зустрічається в 10-15 разів частіше інших проявлень алкогольного ураження печінки.

Основними причинами розвитку НАСГ вважаються стеатоз печінки, метаболіческіє розлади (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, дисліпідемія і інші).

Ожиріння і зловжиття алкоголем представляють собою два незалежні фактори ризику розвитку стеатоза печінки. Так, в дослідженні DIONIS у осіб контрольної групи стеатоз виявлявся в 16% випадків, у вжиттяючих більше 60 г чистого етанолу в сутки – в 46%, у осіб з ожирінням – в 76%, а при наявності обох факторів – в 95% випадків [2].

У багатьох пацієнтів границю між АСГ і НАСГ чітко визначити не вдається. Це обумовлено наступним:

- гепатотоксическа доза алкоголю, за даними різних досліджень, варіабельна (20-80 г чистого етанолу в сутки);
- повідомляє кількість алкоголю може бути в декілька разів менше реального;
- проявлення гепатотоксического дієвства алкоголю залежить від ряду додаткових факторів, в т.ч. від факторів розвитку НАСГ.

В розвитку АСГ і НАСГ грають роль різні фактори, включаючи генетическіє, нутриційні, метаболіческіє, імунологіческіє, фактори оточуючої середовища і інші. Однак два основні патогенетическіє механізми – окислювальний стрес і цитокін/ендотоксин – опосередковані пошкодження, вважаються общими для обох захворювань. Общність звеньєв патогенеза АСГ

і НАСГ проявляється також активацією ПОЛ, ураженням фосфоліпідів мембран мітохондрій, порушенням системного і клітинного звеньєв ліпідного обміну.

Трансформація жирового гепатоза в стеатогепатит включає ряд патогенетических звеньєв, які мають багато общого як при алкогольному, так і неалкогольному ураженні печінки. Механізм прогресування алкогольної хвороби печінки АБП (АСГ) і НАСГ описується моделлю «двійного удару».

«Перший удар» – формування стеатоза при ожирінні, особливо висцеральному, а також в результаті токсического дієвства етанолу – приводить до того, що в печінки порушується обмін ліпідів, що супроводжується збільшенням вмісту вільних жирних кислот (СЖК), зниженням швидкості β-окислення останніх в мітохондріях, підвищенням продукції тригліцеридів (ТГ), холестерину. По мірі накоплення жиру печіночна клітка стає все більш уразливою і чутливою до токсических впливів. Найважливіша роль в порушенні обміну СЖК належить алкоголю.

Алкоголь і інші токсини, включаючи кишечну ендотоксемию, в реакціях окислення індують надмірну продукцію і накоплення в гепатоциті вільних радикалів і інших токсических метаболітів.

В процесі окислювального стресу – «другий удар» – відзначається чрезмерна мобілізація вільних іонів заліза з ферритину, що збільшує вміст гідроксильних радикалів. Вільні радикали запусають реакції периксидного окислення ліпідів (ПОЛ), а також продукцію провоспалительних цитокінів, включаючи фактор некрозу опухли α (ФНО-α), інтерлейкін-6 і інтерлейкін-8.

В нормі гепатоцити резистентні до апоптозу внаслідок дієвства ФНО-α. В умовах окислювального стресу, супроводжуємого утворенням вільних радикалів, активацією реакцій ПОЛ і гіперпродукцією провоспалительних цитокінів, ФНО-α сприяє апоптозу гепатоцитів, розвитку некрозу і запальної клітинної інфільтрації, потім – фіброзу.

У хворих АСГ відзначається значительне підвищення рівня ФНО-α в сировотці крові, а також його кореляція з тяжістю захворювання і смертністю.

При алкогольному ураженні печінки розлади метаболізму вітамінів (зниження вмісту вітамінів групи В, жирорастворимих вітамінів), порушення складу мікроелементів і збільшення пероксидації ліпідів, супроводжуємого накопленням продуктів ПОЛ і зниженням синтезу глутатіону, приводять до преобладання процесів вільнорадикального окислення над активністю антиоксидантних систем.

Дополнительный фактор риска ожирения печени – избыток жиров в диете в сочетании с дефицитом белков, что достаточно характерно для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Доказано, что несбалансированное питание выступает в роли независимого фактора развития дистрофических изменений гепатоцитов и прогрессирования алкогольной болезни печени.

У пациентов, длительно принимающих алкоголь, повышается проницаемость кишечной стенки, что сопровождается транслокацией бактериальных продуктов в мезентериальный кровоток и вызывает региональную и системную выработку ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12.

Кроме прямого гепатотоксичного воздействия этанола на печень, имеют место токсическое действие ацетальдегида, задержка белков и воды в гепатоцитах, иммунное поражение печени и нарушение кишечно-портального барьера – бактериальная транслокация.

При неалкогольном стеатогепатите возникает аналогичная картина: последовательно или одновременно с «первым ударом» развивается оксидативный стресс («второй удар»), что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно TNF- α , клетками Купфера. Оксидативный стресс, в свою очередь, активирует NF- κ B, который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов, развивается воспаление.

Воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита.

Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез-фибролиз с активацией фиброгенеза. ФНО- α и провоспалительные цитокины приводят к развитию инсулинорезистентности.

В патогенезе алкогольного стеатогепатита важную роль играет индукция цитохрома P450 2E1 в печени. Увеличение потребления кислорода гепатоцитами сопровождается образованием его активных радикалов и усилением реакций ПОЛ.

При НАСГ также наблюдается повышенная активность цитохрома P450 2E1 в печени. Исходя из этого, ряд авторов полагает, что для инициации некротических процессов необходимым условием является воздействие, приводящее к образованию активных форм кислорода в митохондриях.

У пациентов с НАСГ продемонстрирована повышенная экспрессия цитохрома P450 2E1, который играет важную роль в метаболизме этанола и ряда ксенобиотиков. Даже при отсутствии ука-

заний на прием алкоголя, этот цитохром способен генерировать свободные радикалы из эндогенно вырабатываемых кетонов, альдегидов и пищевых N-нитрозаминов. Возможными медиаторами индукции цитохрома у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем, являются кетоны и/или СЖК, влиянием которых можно объяснить повышение активности цитохрома P450 2E1 на фоне диеты с высоким содержанием жиров.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы также не позволяют провести четкую границу между различными вариантами стеатогепатита. Более того, в клинической практике нередко приходится наблюдать пациентов с признаками жировой дистрофии и воспаления печени, у которых при сборе анамнеза и обследовании выявляются факторы риска как АБП, так и НАСГ.

При диагностике НАСГ важно исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе. Уточнить это трудно, так как многие больные, употребляющие алкоголь в чрезмерных количествах, недооценивают или отрицают данный факт. Трудно отличить больных с НАСГ от амбулаторных больных с алкогольным гепатитом на основании клинических и биохимических данных

В связи с этим представляется обоснованным выделение стеатогепатита смешанной этиологии с обязательной расшифровкой этиопатогенетических факторов, существенных для выбора оптимальной тактики лечения [13].

Наиболее часто выявляется повышение активности сывороточной АсАТ в 2-3 раза и АлАТ в 2-10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АсАТ/АлАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АсАТ/АлАТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 – у 40% пациентов.

Дифференциальный диагноз между алкогольным и неалкогольным поражением печени часто затруднен даже при условии проведения пункционной биопсии, поскольку морфологические изменения при данных заболеваниях могут быть сходны [2, 8, 10, 16, 19, 20].

Установлено, что в ряде случаев (до 20%) АСГ морфологически может протекать без ожирения печени, просто с выраженной баллонной дистрофией [9].

Основные морфологические черты, характеризующие НАСГ, сходны с наблюдающимися при алкогольной болезни печени и объединяют стеатоз, сочетание макровизукулярного (НАСГ) и микровизулярного (АСГ) ожирения гепатоцитов, признаки гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов), фиброз различной степени выраженности, могут выявляться гиалиновые тельца Маллори, более характерные для АБП. В связи с этим, без учета данных анамнеза (исключения употребления па-

циентом алкоголя в гепатотоксической дозе), по гистологической картине невозможно провести различие между АСГ и НАСГ [2, 7, 11, 13, 16].

Алкогольный стеатогепатит менее благоприятен прогностически, чем неалкогольный. Сочетание гепатотоксического действия этанола с этиологическими факторами НАСГ ведет к более тяжелому течению заболевания.

Современные подходы к лечению НАСГ и АСГ направлены на устранение или ослабление провоцирующих факторов, ведущих к развитию и прогрессированию стеатогепатита, проведение патогенетической терапии.

Лечение стеатогепатита алкогольной и неалкогольной природы следует начинать с модификации образа жизни: полная абстиненция при АСГ или уменьшение приема алкоголя до рекомендуемых ВОЗ доз (20 г алкоголя для женщин, 40 г – для мужчин), что может привести к обратному развитию и полному саморазрешению патологического процесса в печени, однако, для многих пациентов процесс абстиненции недостижим.

Использование редуцированных гипокалорийных диет и дозированная физическая нагрузка (обязательных для пациентов с сопутствующим ожирением и НАСГ), отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, устранение полипрагмазии являются важными составляющими режимных мероприятий у данной категории больных. Перечисленные мероприятия эффективны лишь у относительно небольшой части больных.

У пациентов с АСГ необходимо проводить коррекцию трофологического статуса (особенно пациентам со сниженной массой тела, при ИМТ < 19 кг/м²) с применением белковых, жировых, углеводных, витаминных, липотропных эссенциальных нутриентов.

Медикаментозная терапия НАСГ и АСГ включает гепатопротекцию, снижение уровня перекисного окисления липидов, инактивацию токсич-

ных эндо- и экзогенных ксенобиотиков в клетках печени и детоксикацию организма, уменьшение прогрессирования фиброза, восстановление нормального трофологического статуса пациентов, устранение астенических проявлений (при АСГ).

Медикаментозное лечение направлено на коррекцию оксидативного стресса как общего патогенетического механизма развития АСГ и НАСГ, осуществление гепато- и мембранопротекции, коррекцию латентной стадии печеночной энцефалопатии, которая наблюдается у всех пациентов с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом.

При дифференцированном назначении гепатопротекторов при стеатогепатите алкогольной и неалкогольной природы патогенетически обоснованным является использование гепатопротекторов, содержащих природные аминокислоты, улучшающих дезинтоксикационную, противовоспалительную, репаративную, метаболическую, антиоксидантную, анаболическую, энергообразующую функции печени и селективно снижающих концентрацию аммиака в сыворотке крови.

Отечественный гепатопротектор Ларнамин® (Фармак) в своем составе содержит L-орнитина-L-аспартата 500 мг в пересчете на 100% вещества в 1 мл. Препарат выпускается в ампулах по 10 мл. Назначается по 20-40 мл в сутки в виде инфузии, перед введением содержимое ампулы добавляется к 500 мл инфузионного раствора (хлористый натрий), но не следует растворять более 6 ампул в 500 мл. При тяжелых состояниях прекома, кома вводят до 8 ампул (80 мл) в течение 24-х часов.

Ларнамин® – препарат, который обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным, гепатопротекторным, регенераторным, противовоспалительным действием и хорошим профилем безопасности. Терапевтические свойства его обусловлены наличием аминокислот орнитина и аспартата.

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени

Признак	АБП	НАЖБП
Факторы риска	Повышенная масса тела, женский пол, монголоидная раса, алкоголь в токсичных дозах, отягощенная наследственность	Повышенная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, употребление алкоголя в нетоксичных дозах
Клинические особенности	Алкогольные «стигмы», алкогольный анамнез, наличие острого гепатита на фоне гепатоза или цирроза печени, признаки алкогольного поражения других органов и систем (поджелудочной железы, сердца, нервной системы, головного мозга, почек). Связь ухудшения клинической картины с алкогольным эксцессом	Проявления метаболического синдрома (абдоминальное ожирение более 94 см у мужчин, и более 80 см у женщин, ИМТ более 30, артериальная гипертензия). Медленно прогрессирующее течение заболевания печени
Лабораторные особенности	Повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза, индекс АЛАТ/АсАТ более 2, повышение активности ГГТП более чем в 3 раза, увеличение среднего объема эритроцитов (макроцитоз), IgA и углеводно-дефицитного трансферрина, макроцитоз	Повышение активности трансаминаз чаще менее чем в 3 раза, АЛАТ/АсАТ не более 2, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение индекса НОМА-IR более 5, гиперинсулинемия
Морфологические особенности	Мелкокапельный и крупнокапельный стеатоз: липогранулемы; гепатит: баллонная дистрофия, порталный, тельца Мэллори, фокальные некрозы, очаговая нейтрофильная инфильтрация, отложение железа, фиброз (перивенулярный, перисинусоидальный), цирроз	Крупнокапельный стеатоз (чаще), гепатит: лобулярный, вакуолизация ядер, фиброз (перивенулярный при сахарном диабете)
Прогноз	Развитие цирроза печени при продолжающемся употреблении алкоголя, высокая краткосрочная летальность при остром гепатите	Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений в 3-5 раз

L-орнитин – заменимая амінокислота, в організмі синтезується з аргініну, являється предшественником для синтезу цитруліну, проліну, глютамінової кислоти, участвує в орнітиновому циклі утворення мочевины з амміака (являється стимулятором карбамоїлфосфатсинтетази I – першого фермента циклу утворення мочевины, а також активатором глютамінсинтетазної реакції в печінці і м'язцях), знижує концентрацію амміака в плазмі крові, підвищує продукцію поліамінов, які регулюють біосинтез білка і стимулюють білковосинтетическу функцію печінки, сприяє продукції інсуліну і соматотропного гормону, котрий сприяє спалюванню жирів в організмі, покращує білковий обмін при захворюваннях, вимагаючих парентерального живлення, нормалізує кислотно-щелочне середовище.

L-аспартат – полузаменимая амінокислота, котра являється субстратом для синтезу глютаміну, участвує в зв'язуванні амміака в перивенозній крові, гепатоцитах, мозку, інших тканинах, стимулює синтез глютаміну в м'язцях і перивенозних гепатоцитах, включається в цикл мочевины на етапі синтезу аргінінсуццината, стимулює вироботку оксиду азоту в організмі, покращує енергетическі процеси в пошкодженій тканині печінки і регенерацію, участвує в циклі трикарбонових кислот, має здатність проникати через мембрани кліток шляхом активного транспорту, всередині клітки участвує в процесах енергетического обміну, проходячи в мітохондріях, за рахунок чого підвищує енергетическе забезпечення тканини, має анаболіческим впливом на м'язи. Регулює рівень цукру в крові і зменшує молочнокислий ацидоз, умовлений м'язевою навантаженням, переводить метаболізм на аеробний шлях, надає нейротрофіческий ефект, антиастеническе діє.

Аспартат засвоюється в слизистій оболонці кишечника, перетворюється в аланін і оксалацетат. Аланін зупиняє підвищену активність трансаміназ, запобігає зниженню АТФ в уражених гепатоцитах (10).

Ціль дослідження – вивчення клініческої ефективності вітчизняного препарату Ларнамін® у хворих алкогольним (АСГ) і неалкогольним (НАСГ) стеатогепатитом.

Матеріали і методи

Нами досліджено 20 хворих, з них 18 (80%) чоловіків, 2 (20%) жінки, в віці від 28 до 68 років, середній вік склав $42,3 \pm 7,3$ років. З 20 пацієнтів у 10 (50%) встановлено діагноз неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у 10 (50%) – алкогольний стеатогепатит (АСГ), з них у 4 пацієнтів з АСГ, асоційований з НСV, що підтверджено даними ПЦР і анамністически.

Серед факторів ризику найбільш поширеними були зловживання алкоголем, абдоминальне ожиріння, дисліпідемія.

Критерії включення хворих: пацієнти з встановленим діагнозом НАСГ, АСГ середньої ступені активності. У 2/3 пацієнтів з НАСГ мали місце супутні прояви метаболіческого синдрому (ожиріння, гіпертоніческа хвороба, гіперглікемія).

Критерії виключення: пацієнти з наркотическою залежністю, цукровим діабетом 1 типу, при наявності вірусів гепатиту В, С, D в стадії реплікації, цирроз печінки, лікуваних уражень печінки, аутоімунних захворювань печінки, пухлин печінки, ідіопатіческого гемохроматозу, хвороби Вільсона-Коновалова, індивідуальної непереносимості досліджуваного препарату.

Діагноз захворювання печінки був верифікований анамністическими, клініко-біохіміческими, вірусологіческими дослідженнями, проводилося ультразвукове дослідження брюшної порожнини, за показаннями – фіброгастродуоденоскопія (ФГДС). Для виявлення початкових ознак печіночної енцефалопатії використовувався тест зв'язування чисел (тест Рейтана).

Відповідно до мети дослідження всі пацієнти на фоні дієтических, режимних рекомендацій і повної абстиненції для пацієнтів з АСГ, отримували вітчизняний гепатопротектор Ларнамін® (Фармак) в формі монотерапії по 20 мл (2 ампули) на 400 мл фізіологіческого розчину в формі інфузій 1 раз в день протягом 10 днів.

Критерії ефективності лікування: динаміка клініческих проявів, результати клініко-біохіміческих досліджень, ліпідограмми, ультразвукового дослідження.

Результати і їх обговорення

У всіх пацієнтів преобладали скарги астенического характеру (слабкість, втоми, зниження працездатності, порушення сну, емоційна лабільність). Диспептическі скарги (дискомфорт в області правого подребер'я, надування живота, нестійкий стіл, непереносимість жирної їжі) були більш виражені у пацієнтів АСГ (60%), у хворих НАСГ – в 50% випадків. Болевої синдрому в правому подребер'ї відзначалося у 5 (50%) з 10 пацієнтів з АСГ.

При об'єктивному обстеженні у 5 (50%) з 10 пацієнтів з АСГ відзначалась середня субіктическість склер і шкірних покривів.

Пальпаторно гепатомегалія визначалась у всіх 20 (100%) пацієнтів – печінка виступала з-під краю реберної дуги на 2-3 см, гладка, з округленим краєм, що підтверджалося і при ультразвуковому дослідженні органів брюшної порожнини. Спленомегалія виявлялась у 3-х хворих АСГ (30%) – см. табл. 2.

По тесту связывания чисел (тест Рейтана) проявления латентной печеночной энцефалопатии выявлены у 8 (80%) пациентов с АСГ, у 3 (30%) пациентов с НАСГ.

Данные клинического анализа крови свидетельствовали о том, что у 6 (60%) больных АСГ до лечения имели место увеличение содержания количества лейкоцитов – $9,86 \pm 0,48 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,005$), СОЭ – $25,74 \pm 1,89$ мм/час ($p < 0,05$). У пациентов с НАСГ данные клинической картины крови были в пределах нормальных величин.

У пациентов с АСГ биохимические пробы печени, отражающие нарушение функциональной активности гепатоцитов, были повышены в большей степени по сравнению с больными с НАСГ.

При АСГ показатели цитолиза превалируют над показателями активности при НАСГ. Так, при алкогольном стеатогепатите АЛТ была повышена в 2,4 раза по сравнению с нормой, АсАТ – в 1,9 раза, ГГТП в 1,7 раза ($p < 0,05$), общий билирубин – в 2,8 раза ($p < 0,05$); показатели мезенхимального воспаления – гамма-глобулины повышены в 2,4 раза ($p < 0,05$), тимоловая проба повышена в 2,1 раза ($p < 0,05$) – см. табл. 3.

У пациентов с НАСГ отмечались менее выраженные показатели цитолиза и холестаза: активность патологического процесса в печени по данным биохимических проб у этих больных была менее манифестной – АЛТ составила $68,2 \pm 13,7$ ЕД/л, АсАТ – $46,5 \pm 18,4$ ЕД/л ($p < 0,05$), ГГТП – $72,3 \pm 31,4$ ЕД/л ($p < 0,05$), общий билирубин составил $31,4 \pm 12,6$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Время, необходимое для выполнения теста связи чисел на цифровую последовательность у больных АСГ, получавших Ларнамин®, уменьши-

лось с 53,0 с до 33,0 с ($p < 0,05$); у больных НАСГ – с 49,0 с до 32,0 (при норме – 30 с), что свидетельствует о дезинтоксикационной функции Ларнамина.

При УЗ-исследовании у всех пациентов с НАСГ и АСГ наиболее часто встречающимися УЗ-признаками были: увеличение размеров печени, диффузная повышенная ее эхогенность с затрудненной визуализацией сосудистого рисунка и закругленным краем печени у большинства больных; гиперэхогенность поджелудочной железы и очаги фиброза в ней были выявлены у 4-х (40%) пациентов с АСГ, билиарный сладж, уплотнение и утолщение стенки желчного пузыря определялись у 3 (30%) пациентов с НАСГ. Спленомегалия определялась у 3 (30%) пациентов с АСГ.

В результате лечения препаратом Ларнамин® у всех пациентов к концу пребывания в стационаре на 10-й день отмечалась положительная динамика общего самочувствия: астено-вегетативный синдром полностью (100%) не отмечался у пациентов с НАСГ; у пациентов с АСГ слабость, нарушение сна продолжали беспокоить 2 больных в меньшей степени, у 80% проявления астении не отмечались.

Диспептический синдром, имевший место у 60% пациентов с АСГ после лечения, не отмечался у 8 пациентов, у 2 пациентов остались жалобы на вздутие живота, отсутствие аппетита. У всех пациентов с НАСГ диспептический синдром после лечения практически не отмечался.

Дискомфорт в правом подреберье ощущали 2 пациента с АСГ из 9 до лечения, и 1 пациент с НАСГ из 7 до лечения.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей крови у больных АСГ до и после лечения препаратом Ларнамин®

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ ЕД/л	82,2±39,6	41,2±16,5*
АСТ ЕД/л	55,9±24,8	27,2±10,5*
ЩФ ЕД/л	286,2±4,8	156,4±4,2,*
ГГТП ЕД/л	86,2±38,3	40,3±28,2*
Общий билирубин, ммоль/л	42,4±22,1	31,3±13,2*
Альбумин, г/л	46,5±12,1	55,2±6,64*
Гамма-глобулин, г/л	23, 3±9,8	16,2±3,1*
Общий холестерин (ОСХ) ммоль/л	7,4±1,32	7,2±1,1
Бета-липопротеины, Ед	74,5±24,9	46,3±18,1*
Триглицериды, ммоль/л	2,24±0,5	1,12±0,16*
Глюкоза, ммоль/л	6,6±0,8	5,72±0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,2	1,45±0,2*
ЛПНП, ммоль/л	4,52±0,72	2,71±0,49*
ЛПОНП, ммоль/л	0,52±0,12	0,28±0,08*
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	4,46±1,03	2,24±0,72*
Тимоловая проба, Ед	6,7±0,6	2,8±0,1*

Примечание: *достоверная разница между показателями исследуемой группы до и после лечения ($p < 0,001$)

Таблица 2. Динамика клинических синдромов у больных НАСГ и АСГ до и после лечения препаратом Ларнамин®

Диагноз и симптомы	До лечения	После лечения
АСГ:		
Астено-вегетативный	10 (100%)	2 (20%)
Диспептический	6 (60%)	2 (33,3%)
Абдоминально-болевой	5 (50%)	1 (20%)
Дискомфорт в правом подреберье	9 (90%)	2 (22,2%)
Тошнота	4 (40%)	1 (25%)
Анорексия	3 (30%)	1 (33,3%)
Субиктеричность слизистых/кожных покровов	5 (50%)	0 (0%)
Гепатомегалия	10 (100%)	2 (20%)
Спленомегалия	3 (30%)	3 (30%)
НАСГ:		
Астено-вегетативный	10 (100%)	0 (0%)
Диспептический	5 (50%)	0 (0%)
Абдоминально-болевой	2 (10%)	0 (0%)
Дискомфорт в правом подреберье	7 (70%)	1 (14,2%)
Тошнота	3 (30%)	0 (0%)
Анорексия	0 (0%)	0 (0%)
Субиктеричность слизистых и кожных покровов	2 (20%)	0 (0%)
Гепатомегалия	10 (100%)	1 (10%)
Спленомегалия	0 (0%)	0 (0%)

После лечения абдоминально-болевого синдром меньшей степени интенсивности определялся у 1 больного с АСГ, что не снижало качество жизни данного пациента. У пациентов с НАСГ болевой синдром после лечения препаратом Ларнамин® не выявлялся.

Тошнота, анорексия, более выраженные у больных АСГ, после проведенного лечения практически не отмечались и определялись у 1 пациента.

Субиктеричность слизистых и кожных покровов не отмечалась после лечения ни у одного пациента с АСГ и НАСГ. Гепатомегалия не определялась у 16 и 18 пациентов соответственно после лечения.

Улучшение клинических проявлений заболевания происходило на фоне нормализации клинико-лабораторных показателей.

В результате проведенного лечения препаратом Ларнамин® наблюдалась положительная динамика большинства биохимических показателей сыворотки крови без существенных различий в группах больных АСГ и НАСГ. Нормализация уровня АлАТ достигнута у 18 (90%) пациентов из 20 до лечения, из них у 6 пациентов с АСГ и у 12 больных НАСГ ($p < 0,001$); АсАТ – у 17 больных (85%), из них у 5 пациентов с АСГ и у 12 пациентов с НАСГ ($p < 0,001$); ГГТП – у 16 (80%), из них у 6 пациентов с АСГ и 10 пациентов с НАСГ ($p < 0,001$). У 95% больных отмечалась нормализация показателей липидного профиля. Отмечалось улучшение белково-синтетической функции печени: увеличение уровня альбумина, снижение гамма-глобулинов ($p < 0,001$) (табл. 2).

У 4 пациентов с алкогольно-вирусным поражением печени отмечался высокий цитолиз (АлАТ в пределах $215,75 \pm 56,25$ ЕД/л ($p < 0,001$), АсАТ – от $146,52 \pm 69,18$ ($p < 0,001$). Десятидневный курс лечения Ларнамином в дозе 20 мл (2 ампулы) внутривенно, не привел к снижению аминотрансфераз, поэтому им был назначен препарат Ларнамин® по 40-60 мл (4-6 ампул) внутривенно однократно на 500 мл физиологического раствора на протяжении 7 дней. При увеличении дозы введения Ларнамина прослеживалась положительная достоверная ($p < 0,001$) динамика снижения показателей цитолитического синдро-

ма: АлАТ снизилась до $63,75 \pm 12,25$ ЕД/л, т.е. в 3,4 раза, АсАТ – до $54,52 \pm 9,75$ ЕД/л, т.е. в 2,7 раза, хотя исследуемые показатели несколько превышали нормальные значения, что диктует необходимость продолжить лечение на амбулаторном этапе пероральными гепатопротекторами.

Нормализация экзогенности печени отмечалась у 6 (30%) пациентов из 20, из них у 2 больных АСГ, 4 больных НАСГ; гомогенность желчи восстановилась у 2 пациентов с АСГ.

К окончанию терапии Ларнамином хороший результат был отмечен у 17 (85%) пациентов из 20: у 8 пациентов с АСГ и 9 пациентов с НАСГ; удовлетворительный результат был получен у 3 (15%) пациентов: у 2 пациентов с АСГ и у 1 пациента с НАСГ.

Выводы

1. Для НАСГ и АСГ характерным является общность патогенетических факторов развития заболеваний, клинических проявлений, биохимических и ультразвуковых признаков, что делает возможным в лечении назначение единого патогенетического препарата (Ларнамин®), и позволяет избежать полипрагмазии у пациентов с поражением печени.
2. Ларнамин® является наиболее перспективным отечественным гепатопротектором с противовоспалительным, противоастеническим, метаболическим, гепатопротекторным, дезинтоксикационным действием.
3. При АСГ и НАСГ показатели цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов достоверно снижались, восстанавливаясь до нормальных величин к концу лечения в стационаре. Липидный спектр крови восстанавливался к концу лечения.
4. При АСГ, ассоциированном с HCV, рекомендовано назначение высоких доз Ларнамина (4-6 ампул) на протяжении 2 недель с целью снижения синдрома цитолиза.
5. Препарат Ларнамин® обладает хорошей переносимостью, ни в одном случае не отмечалось побочных эффектов (флебитов в месте введения), что свидетельствует о высоком уровне его безопасности.

Список использованной литературы

1. Буеверов А.О. Многоликий стеатогепатит // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2012. – №.3. – С. 3-9.
2. Гриневич В.Б., Сас В.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты проблемы // режим доступа: *internist.ru*
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Эффективность синергистов-гепатопротекторов в лечении неалкогольного стеатогепатита // *Здоров'я України.* – 2013. – №.20 (32). – С. 60-61.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Алкогольно-вирусные заболевания печени. Методические рекомендации. Харьков, 2013. – 20 с.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Алкогольная болезнь печени. Часть 1 и 2 // *Ліки України.* – 2010. – №.6. – С. 32-37; – № 7. – С. 6-10.
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Хронические заболевания печени. Руководство для врачей. 2-е изд. Харьков, 2014. – 236 с.
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Москва, 2012. – 25 с.
8. Лопаткина Т.Н. Алкогольная болезнь печени. – М.: Форте-принт, 2012. – 44 с.
9. Махов В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия // *Лечащий врач.* – 2012. – №.7. – С. 7-13.
10. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А. Эффективность L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении печеночной энцефалопатии с делирием // *Медицина неотложных состояний.* – 2011. – №.6 (37). – С. 6-10.

Повний перелік літератури - у редакції

Надійшла до редакції 04.02.2015