



М. Б. Щербинина¹, Е. В. Закревская², Н. П. Дементий³

¹ Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара

² КУ «Днепропетровская городская поликлиника № 4
Днепропетровского областного совета»

³ Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых,
Днепропетровск

Клиническая эффективность препарата «Прогепар» в профилактике прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

Цель — оценить клиническую эффективность препарата «Прогепар» в профилактике прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с повышенными уровнями печеночных ферментов.

Материалы и методы. Обследованы 68 пациентов с НАЖБП, из них 32 (12 мужчин, 20 женщин) получили препарат «Прогепар» на фоне базовой терапии (основная группа), остальные (11 мужчин, 25 женщин) — только базовую терапию (группа сравнения). Оценивали динамику клинических синдромов, печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), сонографических параметров (размеры печени, степень стеатоза) и степень фиброза печени по данным РТЕ-эластографии печени.

Результаты. Через 12 нед от начала лечения состояние пациентов основной группы характеризовалось положительной динамикой клинических симптомов. Это сопровождалось снижением до нормы значений аланинаминотрансферазы с $(76,4 \pm 14,6)$ до $(28,8 \pm 16,6)$ МЕ/л ($p < 0,05$) и аспартатаминотрансферазы с $(51,5 \pm 9,3)$ до $(24,1 \pm 7,7)$ МЕ/л ($p < 0,05$), восстановлением размеров печени, которые до лечения в среднем составляли $210,7 \pm 25,4$ мм, после лечения — $154,8 \pm 11,1$ мм ($p < 0,05$). Отмечено позитивное влияние «Прогепара» на регресс степени жировой инфильтрации печени и степени фиброза печени. Так, на старте стеатоз печени 1-й степени был выявлен у 13 (40,6%) человек, 2-й — у 19 (59,4%); фиброз печени F₀ — у 4 (12,5%) пациентов, F₁ — у 15 (46,9%), F₂ — у 9 (28,1%), F₃ — у 4 (12,5%) человек. Через 12 нед терапии распределение по степени стеатоза печени стало таким: 1-я степень — у 21 (65,6%) человека, 2-я — у 11 (34,4%); по степени фиброза: F₀ — у 11 (34,4%) пациентов, F₁ — у 9 (28,1%), F₂ — у 8 (25%), F₃ — у 4 (12,5%) пациентов. В группе сравнения наблюдались изменения в сторону ухудшения косвенных показателей морфологического состояния печени.

Выводы. «Прогепар» способствует улучшению как субъективной клинической симптоматики НАЖБП, так и объективных показателей: уменьшает активность цитолитического процесса в печени, позитивно влияет на сонографические показатели, отражающие степень выраженности стеатоза и фиброза печени, имеет хороший профиль переносимости и безопасности. Такие изменения вносят существенный вклад в профилактику прогрессирования заболевания. Это позволяет рекомендовать «Прогепар» для лечения НАЖБП.

Ключевые слова: «Прогепар», гидролизат печени телят, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатостеатоз, фиброз печени.

Среди хронических заболеваний печени особого внимания заслуживает ее метаболическое поражение, развивающееся вследствие нарушений жирового и/или углеводного обмена — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Под НАЖБП подразумевают само-

стоятельную нозологическую единицу, которая включает морфологические изменения паренхимы органа от стеатоза (жировая дистрофия) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с естественным течением до возможного развития цирроза и рака печени у лиц, не употребляющих алкоголь в чрезмерном количестве. В настоящее время НАЖБП рассматривают как печеночный

компонент метаболічного синдрому в асоціації з абдоминально-висцеральним ожирінням, периферическої інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією і дисліпідемією [5].

Данні по питаннях епідеміології НАЖБП в Україні поки не систематизовані. Орієнтовні підрахунки, виконані в США, Японії і Італії, на основі відомої частоти факторів ризику метаболічного синдрому, показали діапазон зустрічності НАЖБП від 3 до 58% (в середньому 23%) [6, 13]. Таку варіабельність пояснюють соціально-економічними відмінностями вказаних країн. Епідеміологічні дослідження, проведені в Західній Європі, говорять про наявність НАЖБП у 20–40% населення, серед них в 15–20% випадків при морфологічному дослідженні виявляються ознаки фіброзу печінки II–IV ступеня [10, 11]. В Росії в 2007 г. по результатам скринінгу, охопившого 30 754 людину, НАЖБП виявлена у 27% обстежених, причому 80,3% з них мали стеатоз, 16,8% – НАСГ і 2,9% – цирроз печінки [4].

Естествене перебіг НАЖБП вивчено недостатньо. В цілому, захворювання має доброякісний характер. Однак доведено, що без правильного лікування НАЖБП визначає формування циррозу печінки. Так, для жирової дистрофії печінки характерно, як правило, стабільне перебіг. Результати досліджень на протязі 10-річного періоду свідчать про прогресування фіброзу печінки і розвитку циррозу за цей проміжок часу у 20–40% пацієнтів з НАСГ. В перебіг 4–10 років спостереження 9–26% пацієнтів померли внаслідок термінальної стадії циррозу печінки [7, 8]. При первинному обстеженні вже у 30–40% хворих з НАСГ виявляється фіброз печінки, у 10–15% виявляється формування ложних долек. Популяційні дослідження дозволяють передбачити, що 60–80% криптогенних циррозів печінки виникають на фоні НАЖБП. Згідно статистики США, такі невірусні циррози є причиною 5–8% випадків трансплантації печінки. На етапі цирротическої трансформації НАЖБП в 3% випадків можливе розвиток гепатоцелюлярної карциноми [7].

Для збереження здоров'я пацієнта визначаючими є терапевтичні програми, орієнтовані на контроль перебігу метаболічного синдрому, відмену гепатотоксических ліків, а також можливе попередження формування циррозу печінки і його ускладнень. Постійно проводиться вивчення і пошук засобів, що мають системний вплив на метаболічні, судинні і інші процеси,

які порушують розвиток і прогресування НАЖБП. Існують дані про застосування ряду препаратів для фармакотерапії НАЖБП: урсодезоксихолевої кислоти, есенціальних фосфоліпідів, вітаміну Е, бетаїну, лецитину, β-каротину, селена і др. В цій зв'язі нам представляється перспективним включення в комплексну терапію НАЖБП натурального гепатопротектора «Прогепар» (виробник Nordmark Arzneimittel GmbH, Німеччина). Препарат призначений для лікування жирової дистрофії печінки, хроніческих гепатитів, в тому числі токсических і алкогольних, циррозу печінки, гепатопатій різного генезу.

Основу препарату становить стандартизований гідролізат печінки телят в віці до 6 міс, що перебували на однотипному раціоні харчування, що пройшли обов'язковий ветеринарний контроль і тестування на наявність прионних захворювань. Гідролізат печінки телят виготовлений за спеціальною технологією, що забезпечує високу ступінь очищення органіческого сировини без втрати терапевтических властивостей комплексу біологіческих речовин. Препарат стандартизований за вмістом основних компонентів. Одна таблетка «Прогепара» містить 70 мг гідролізату печінки телят; 21,5 мг цистеїну гідрохлориду (відповідає 16,57 мг L-цистеїну); 100 мг холина гідротартрату; 25 мг міоїнозиту і 1,5 мкг ціанокобаламіну. Гідролізат печінки представлений незамінними амінокислотами, олигопептидами, нуклеозідами, натуральними есенціальними фосфоліпідами (ЕФЛ), вітамінами (А, В₁, В₅, В₆, С, D, Е) і есенціальними мікроелементами. Пептиди сприяють виживанню і росту гепатоцитів, відновленню функцій печінки. Важливою властивістю препарату є наявність ЕФЛ, які поповнюють фосфоліпідний ресурс гепатоцитів відповідно до їх потреб. До мікроелементів, що підтримують функцію печінки, відносяться Al, Cr, Fe, Mg, Se, Zn, Mn, V, Cu, Co; до сприяючих відновленню кровотворення – Ni, Zn, Cu, Mn, Mo, Co, Fe; до підтримуючих обмін вуглеводів – V, Mg, BR, Cr, Zn, Mn, Se. Серед останньої групи мікроелементів особливу увагу слід звернути на хром. В організмі людини міститься 4–7 мг хрому, при цьому найбільше кількість в печінці. При дефіциті хрому знижується рівень інсуліну в крові, що призводить до розвитку гіперглікемії [2].

Холин і міоїнозитол є донаторами, а ціанокобаламін – переносчиком метильних

груп, необхідних для синтезу фосфоліпидів, цистеїн — донатором сульфгідрильних груп для здійснення обезврежуючої функції і роботи системи антиоксидантної захисту. Міоїнозитол сприяє активному виведенню жиру з печінки, із існуючих гепатопротекторів міститься тільки в «Прогепарі». Більш детально фармакологічні властивості цих основних компонентів препарату представлені в табл. 1.

Єсть певний резон використання багатокомпонентного за складом препарату «Прогепар» в лікуванні хронічних захворювань печінки. У кожній його складовій свої особливості впливу на печінку і організм в цілому. Відомо, що з допомогою композицій можна досягати більш ефективного дії, ніж при використанні великих доз одного лікарського речовини. Крім того, завдяки малим дозам окремих компонентів ризик побічних ефектів може бути значно зменшений або повністю усунутий. Такі препарати мають ряд суттєвих переваг: при їх використанні пацієнт отримує комплекс родичних зв'язків, які впливають на його печінку і організм значно м'якше, ніж синтетичні засоби, краще переносяться, значно рідше викликають побічні алергічні реакції і, як правило, не мають кумулятивних властивостей (не накопичуються). Комплекс речовин,

входящих в склад препарату, надає їм додаткові корисні властивості, які відсутні у окремих зв'язках.

Таким чином, кожен із компонентів «Прогепара» надає пряме або опосередковане вплив на різні патогенетичні етапи пошкодження печінкової тканини, в результаті чого можливо досягнення ряду позитивних клінічних ефектів, покращення показників функціональної активності печінки, а також певного відновлення її морфологічної структури.

Мета дослідження — оцінити клінічну ефективність препарату «Прогепар» в профілактиці прогресування НАЖБП у пацієнтів з підвищеними рівнями печінкових ферментів.

Матеріали і методи

В відкритому порівняльному дослідженні взяли участь 68 пацієнтів з НАЖБП, які перебували на амбулаторному лікуванні, із них 45 жінок і 23 чоловіки в віці від 42 до 66 років, середній вік склав $(54,5 \pm 8,1)$ років.

Діагноз НАЖБП встановлювали на основі виключення інших хронічних захворювань печінки за даними анамнезу, клінічних особливостей, при наявності негативних результатів досліджень на RW, ВІЧ, маркери аутоімунних захворювань, хвороба Вільсона, гемохроматоз, хронічні вірусні гепатити

Таблиця 1. Фармакологічні властивості основних компонентів препарату «Прогепар» [2, 3]

Основні компоненти	Фармакологічні властивості
Цистеїн (серосодержача амінокислота)	Синтетичне: використовується для синтезу практично будь-якого білка; покращує репарацію гепатоцитів Антиоксидантне: сильний антиоксидант, так як його SH-група легко окислюється; бере участь в синтезі глутатіону, одного із основних антиоксидантів організму Гепатопротекторне (разом з N-ацетилцистеїном) при пошкодженні печінки, викликаному тетрахлорметаном; при отруєнні алкоголем сприяє видаленню ацетальдегіду, блокує шкідливу дію ртуті; контролює рівень гомоцистеїну; збільшує кількість глутатіону, таурину, цинку
Холин гідротартрат	Гепатопротекторне, ліпотропне засіб: бере участь в синтезі S-адометіоніну за принципом «стільки, скільки потрібно»; входить в склад фосфоліпідів (лецитин, сфінгом'єлін), сприяє транспорту і обміну жирів в комплексі з лецитином печінки; регулює рівень інсуліну в організмі; джерело синтезу нейромедіатора — передатчика нервового імпульсу — ацетилхоліну
Міоїнозитол	Зупиняє збільшення ваги пацієнта; бере участь в здійсненні біологічних ефектів ацетилхолінових рецепторів, активність яких необхідна для розщеплення жирів, тим самим сприяючи видаленню жиру з печінки
Ціанокобаламін	Покращує жировий обмін в печінці; бере участь в обезвреженні гомоцистеїну; необхідний для «метилування ДНК» (біохімічного процесу, стабілізуючого структуру і функціонування ДНК), кровотворення, анальгезії, інгібування накопичення фіброзних колагенових фібрил в печінці

В и С, а также при отсутствии признаков злоупотребления алкоголем или использования лекарственных препаратов с гепатотоксичным эффектом в последние 3 мес. Критериями включения в исследование было также отсутствие аллергического анамнеза и тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем.

Все пациенты имели индекс массы тела более 25 кг/м^2 (избыточная масса тела), но не более 40 кг/м^2 (ожирение II степени), повышенную активность печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы, АЛТ; аспартатаминотрансферазы, АСТ) на фоне метаболических нарушений: абдоминального ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД 2), инсулинорезистентности и/или дислипидемии [14]. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), имелись признаки гепатостеатоза [12].

Методом случайной выборки пациентов разделили на две сопоставимые по гендерным и возрастным признакам группы: основную — 32 больных (12 мужчин, 20 женщин), которые получали препарат «Прогепар» внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки на фоне базовой терапии, и группу сравнения — 36 больных (11 мужчин, 25 женщин), которые получали только базовую терапию. Таблетки «Прогепара» рекомендовали принимать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Базовая терапия включала немедикаментозную (гипокалорийную диету, режим и физические упражнения длительностью не менее 20 мин в день) и медикаментозную — препараты, которые пациенты принимали постоянно по поводу СД 2, гиперлипидемии и/или артериальной гипертензии.

Регистрацию жалоб пациента проводили, относя их к одному из синдромов — астеновегетативному или диспепсическому. Астеновегетативный синдром включал проявления общей слабости, быстрой утомляемости, недомогание, снижение работоспособности, нарушение сна; диспепсический — дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, тошноту, метеоризм, изменения частоты стула.

Оценивали динамику клинико-лабораторных и инструментальных показателей до и в конце периода наблюдения — через 12 нед приема препарата.

УЗИ и компрессионная эластография печени (real-time elastography, RTE) выполнены конвексным мультисекторным датчиком С5-2 с центральной частотой 3 МГц по стандартным методикам [9, 12] на ультразвуковом сканере премиум-класса Sonix Touch производства компании Ultrasonix (Канада).

Степень стеатоза печени определяли согласно следующим ультразвуковым признакам: 1-я степень — незначительное повышение эхогенности паренхимы печени, обычная визуализация внутрипеченочных сосудов и диафрагмы; 2-я — умеренное диффузное повышение эхогенности паренхимы печени, незначительные нарушения визуализации внутрипеченочных сосудов и диафрагмы; 3-я — выраженное повышение эхогенности паренхимы печени, визуализация внутрипеченочных сосудов, диафрагмы и задней части правой доли значительно нарушена или отсутствует.

Степень фиброза по показателям RTE-эластографии печени выставлены в соответствии со шкалой Metavir: F_1 — среднее значение 2,21 (диапазон 1,94–2,70); F_2 — среднее значение 2,69 (диапазон 2,29–2,97); F_3 — среднее значение 3,42 (диапазон 3,07–3,65); и F_4 — среднее значение 4,66 (диапазон 4,40–4,93).

Оценку переносимости и безопасности терапии проводили путем мониторинга клинического состояния пациентов и биохимических показателей крови в течение периода наблюдения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена методами вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Согласно анамнестическим данным длительность НАЖБП составила от 2 до 12 лет, в среднем в основной группе — $(4,6 \pm 1,6)$ года, в группе сравнения — $(5,1 \pm 1,3)$ года ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что течение НАЖБП на этапе НАСГ часто считают бессимптомным, анализ характера жалоб в обеих группах до начала лечения показал, что у пациентов имеют место и астеновегетативный, и диспепсический синдромы. При этом по частоте встречаемости преобладали диспепсические жалобы (рис. 1). Хотя астеновегетативный синдром принято считать наиболее типичным при хронических заболеваниях печени, отнесение его на второй план связано, вероятно, с наличием одновременно других заболеваний пищеварительной системы, которые сопровождают лиц, страдающих ожирением. Это и ГЭРБ, и патология билиарной системы в виде билиарного сладжа с дисфункцией желчевыводящих путей, и дисбиоз кишечника, что следовало из особенностей предъявляемых жалоб.

После курса с «Прогепаром» в 1-й группе наблюдалась отчетливая положительная динамика клинических симптомов. Так, до начала терапии астеновегетативный синдром был выявлен у 27 (84,4 %) человек, диспепсический — у каждого пациента группы (32 человека — 100 %). Через

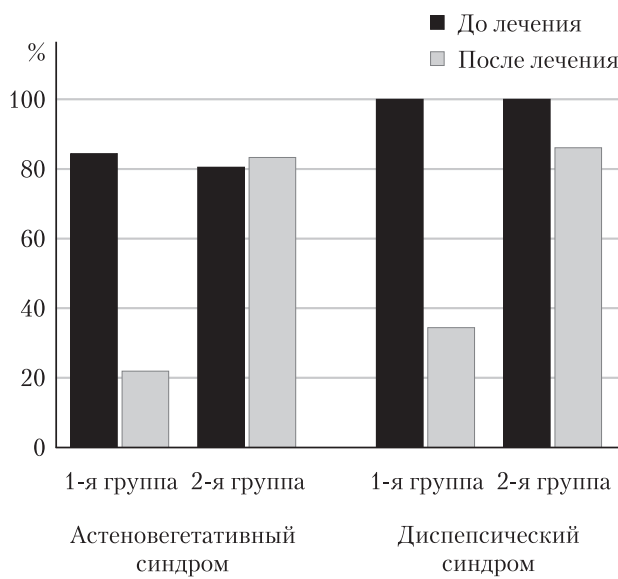


Рис. 1. Проявлення астеновегетативного і диспепсического синдромів у пацієнтів до і після лікування

12 нед лікування ці показателі склали відповідно по синдромам 7 (21,9%) чоловік і 11 (34,4%) чоловік. Що стосується 2-ї групи, пацієнти якої знаходилися тільки на базовій терапії, структура жалоб в ній, по суті, не змінилася. В початку дослідження астеновегетативний синдром відзначали 29 (80,5%) чоловік, диспепсическі прояви турбували всіх пацієнтів (36 чоловік – 100%); після закінчення періоду спостереження відповідно – 30 (83,3%) і 31 (86,1%) чоловік (см. рис. 1). Таким чином, отримані дані говорять про позитивному впливі курсу терапії з «Прогепаром» на загальне стан пацієнтів з НАСГ, а також косвенно свідчать про покращення процесів травлення на основі усунення ряду диспепсических ознак.

Ісходно по показателям печеночних ферментів різниць між групами не було (табл. 2). На фоні проводимої терапії в 1-й групі відзначено достовірне зниження значень АЛТ з $(76,4 \pm 14,6)$ до $(28,8 \pm 16,6)$ МЕ/л ($p < 0,05$) і

АСТ з $(51,5 \pm 9,3)$ до $(24,1 \pm 7,7)$ МЕ/л ($p < 0,05$), то є практично до досягнення норми. Це свідчить про регрес активності процесу і відновленні функції печінки. В 2-й групі аналогічні біохімічні показателі незначительно змінилися від початкового рівня і достовірно ($p < 0,05$) відзначалися від показателів, досягнутих в 1-й групі на фоні лікування «Прогепаром» (см. табл. 2). Змінення, зафіксовані при дослідженні печеночних ферментів, узгоджуються з клінічним станом пацієнтів в кожній з груп.

Пацієнтам обох груп виконано УЗІ гепатобіліарної системи і РТЕ-еластографію печінки внаслідок і в кінці періоду спостереження. У всіх пацієнтів виявлено гепатомегалія різної ступені вираженості з дифузними зміненнями печінки, типовими для стеатоза 1–2 ступені (рис. 2). Гепатостеатоз 3 ступені не був встановлений ні в одній з груп. У 1/3 пацієнтів виявлені ознаки гіпофункції жовчного пухирця з холестерозом його стінок. Фіброзні змінення були також зафіксовані у всіх пацієнтів в діапазоні F_0 – F_3 (рис. 3).

На фоні лікування «Прогепаром» отримані достовірно значимі різниці в відношенні гепатомегалії. Розміри печінки у пацієнтів 1-ї групи до лікування в середньому складали $(210,7 \pm 25,4)$ мм, після лікування – $(154,8 \pm 11,1)$ мм ($p < 0,05$). Крім того, відзначено позитивна динаміка показателів стеатоза і фіброза печінки. Так, на старті в 1-й групі стеатоз печінки 1-ї ступені був виявлено у 13 (40,6%) чоловік, 2-ї – у 19 (59,4%); фіброз печінки: F_0 – у 4 (12,5%) чоловік, F_1 – у 15 (46,9%), F_2 – у 9 (28,1%), F_3 – у 4 (12,5%) пацієнтів. Через 12 нед терапії розподілення по ступені стеатоза печінки стало таким: 1-я ступінь – 21 (65,6%) чоловік і 2-я – 11 (34,4%); по ступені фіброза: F_0 – у 11 (34,4%) пацієнтів, F_1 – у 9 (28,1%), F_2 – у 8 (25%), F_3 – у 4 (12,5%) чоловік.

В 2-й групі пацієнтів показателі УЗІ печінки і РТЕ-еластографії декілька погіршилися. Розміри печінки у пацієнтів 2-ї групи

Таблиця 2. Показателі печеночних ферментів у пацієнтів до і після лікування

Показатель	Норма	1-я група (n = 32)		2-я група (n = 36)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АЛТ, МЕ/л	< 40	$76,4 \pm 14,6$	$28,8 \pm 16,6^*$	$73,8 \pm 12,5$	$64,2 \pm 8,2^{\#}$
АСТ, МЕ/л	< 40	$51,5 \pm 9,3$	$24,1 \pm 7,7^*$	$48,1 \pm 15,6$	$47,3 \pm 8,6^{\#}$

Примечание. * Різниці показателів 1-ї групи до і після лікування статистично значимі ($p < 0,05$).

[#] Різниці показателів 1-ї і 2-ї груп після лікування статистично значимі ($p < 0,05$).

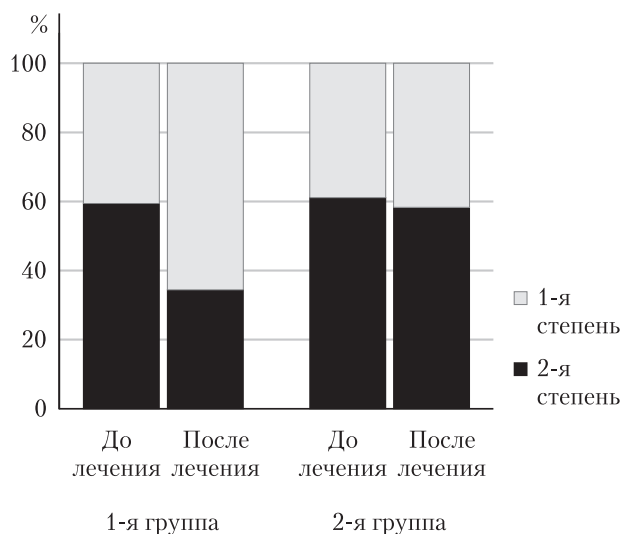


Рис. 2. Распределение степени стеатоза печени по данным УЗИ у пациентов до и после лечения

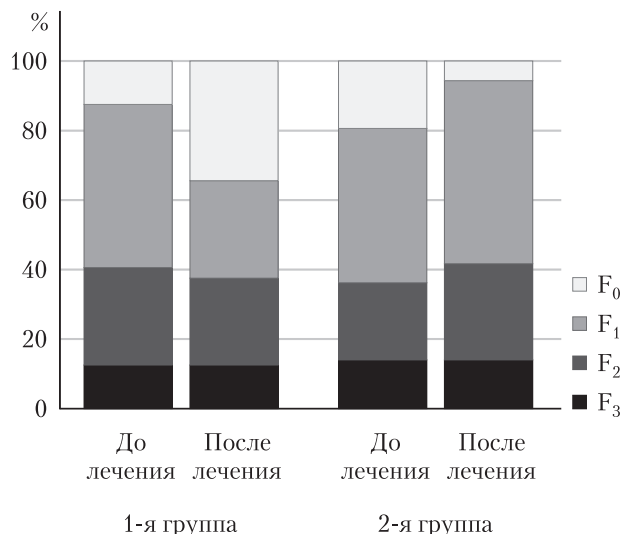


Рис. 3. Распределение степени фиброза печени по данным RTE-эластографии у пациентов до и после лечения

вначале наблюдения в среднем составляли ($208,5 \pm 24,7$) мм, в конце — ($212,8 \pm 17,6$) мм ($p > 0,05$). В этой группе исходные данные по стеатозу печени показали: 1-я степень у 14 (38,9%) человек, 2-я — у 22 (61,1%); фиброз печени: F₀ — у 7 (19,4%) человек, F₁ — у 16 (44,4%), F₂ — у 8 (22,2%), F₃ — у 5 (14%) пациентов. Через 12 нед наблюдения степени стеатоза печени распределились следующим образом: 1-я степень — у 15 (41,7%) пациентов, 2-я — у 21 (58,3%); по степени фиброза: F₀ — у 2 (5,6%) человек, F₁ — у 19 (52,7%), F₂ — у 10 (27,7%), F₃ — у 5 (14%) лиц. Эти данные наглядно представлены на рис. 2, 3.

Таким образом, на фоне применения препарата «Прогепар» достигнуто очевидное улучшение как субъективной клинической симптоматики НАЖБП, так и объективных показателей: нормализации уровней печеночных ферментов, размеров печени, уменьшению степени ее стеатоза и фиброза.

В процессе наблюдения и по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимавших «Прогепар», зарегистрировано не было. Оценка переносимости препарата хорошая.

В группе сравнения у большинства пациентов сохранилась клиническая симптоматика, на исходном уровне осталась выраженность цитолиза гепатоцитов, имелась тенденция в сторону увеличения размеров печени, а также отмечено ухудшение косвенных показателей морфологического состояния печени. На наш взгляд, это

обусловлено несколькими причинами. Хорошо известно, что физические упражнения продолжительностью не менее 1 ч в сутки в сочетании с диетой, снижение веса (500–1000 г/нед), нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности печени [15]. Однако в повседневной жизни пациентам, с одной стороны, не удается выполнять даже простые рекомендации, направленные на организацию питания, труда и отдыха, адекватное увеличение физической нагрузки. С другой — дополнительное повреждение печени индуцирует медикаментозная нагрузка для коррекции углеводного и липидного обмена, нормализации артериального давления и др. Как правило, имеет место и общий неблагоприятный фон, связанный с сопутствующей патологией пищеварительной системы при НАЖБП, психоэмоциональным стрессом, проживанием в экологически проблемных зонах, некачественным питанием. Это приводит к гипоаллиментозам, в том числе дефициту натуральных витаминов и микроэлементов, разбалансировке систем белково-энергетического синтеза и промежуточного обмена нутриентов. Цитолиз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация паренхимы печени активизируют клетки Ито, которые становятся миофибробластами, то есть формируется основа для фиброза, который в этих условиях может быстро прогрессировать, что следует из работ по изучению НАЖБП с оценкой морфологического состояния печени, приведенных вначале статьи.

Основные и дополнительные компоненты препарата «Прогепар» обладают метаболическими эффектами, ведущими к морфофункциональному восстановлению печени. В работе [3] выделены ключевые факторы позитивного влияния «Прогепара» при ее хронических заболеваниях:

1) улучшение показателей функционирования гепатоцитов (АЛТ, АСТ, билирубин), в частности по синтезу белка (альбумин, тимоловая проба);

2) уменьшение системного воспаления (нормализация количества и активности лейкоцитов и интерлейкина-6);

3) устранение практически всех гиповитаминозов, прежде всего витаминов В₅, В₆, РР и А;

4) снижение частоты расстройств пищеварения и улучшение всасывания;

5) уменьшение отечности, восстановление диуреза с улучшением биохимических показателей функции почек (снижение уровня белка и оксалатов в моче, креатинина и мочевины в крови; повышение уровня альбумина в крови).

Нужно отметить, что первые клинические исследования препарата на основе гидролизата печени для лечения ее хронических заболеваний впервые были проведены в Японии в 1957 г. В них, а также более поздних работах японских и немецких авторов доказана положительная ди-

намика клинико-биохимических показателей состояния печени, антифибротическое действие препарата и безопасность, что способствовало началу его клинического применения [1, 3].

Мы также пришли к убеждению, что комплексный механизм воздействия «Прогепара» указывает на возможность его применения с целью гепатопротекции при НАЖБП. Увеличение числа пациентов, страдающих метаболическим синдромом и, как следствие, НАЖБП, подтверждает целесообразность введения данного препарата в широкую клиническую практику. Возможность влияния на стеатоз и фиброз печени на ранних стадиях играет решающую роль для прогноза этого заболевания.

Выводы

«Прогепар» способствует улучшению как субъективной клинической симптоматики НАЖБП, так и объективных показателей: уменьшает активность цитолитического процесса в печени, позитивно влияет на сонографические показатели, отражающие степень выраженности стеатоза и фиброза печени, имеет хороший профиль переносимости и безопасности. Такие изменения вносят существенный вклад в профилактику прогрессирования заболевания. Это позволяет рекомендовать «Прогепар» для лечения НАЖБП.

Список литературы

1. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар. Фарматека 2010. — 2. — С. 53—57.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. и др. Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата Прогепар // Трудный пациент. — 2009. — № 12. — С. 78—82.
3. Маев И.В., Вьючнова Е.С. Эффективность гепатотропного препарата Прогепар при лечении хронических заболеваний печени // Доказательная гастроэнтерология. — 2013. — № 2. — С. 55—62.
4. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Рос. мед. вести. — 2010. — № XV (1). — С. 41—46.
5. Vedogni G., Kahn H.S., Bellentani S., Tiribelli C. A simple index of lipid over accumulation is a good marker of liver steatosis // BMC Gastroenterol. — 2010. — N 10. — P.98. 2010 Aug 25. — 10. — P.98. doi: 10.1186/1471-230X-10-98.
6. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. — 2000. — 132 (2). — P. 112—117.
7. Fassio E., Alvarez E., Dominguez N. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of liver biopsies // Hepatology. — 2004. — № 40. — P. 820—826.
8. Feldstein A., Charatcharoenwitthaya P., Treeprasertsuk S. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years // Gut. — 2009. — N 58 (11). — 15 p.
9. Friedrich-Rust M., Ong M.F., Herrmann E. et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis // AJR Am. J. Roentgenol. — 2007. — 188 (3). — P. 758—764.
10. Jain A.K., Namdeo A., Jain S. et al. Is postprandial insulin a useful screening tool for insulin resistance: and its comparison with HOMA in patients with NAFLD // EASL J. Hepatol. — 2010. — N 52. — P. S145.
11. Lobello S., Floreani A., Bressan A. et al. High-fat diet and the risk for NAFLD: a population based-study // J. Hepatol. — 2009. — N 50. — P. S365.
12. Loria P., Lonardo A., Carulli L. et al. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — 22 (suppl. 2). — P. 31—36.
13. Nonomura A., Mizukami Y., Unoura M. et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis // Gastroenterol. Jpn. — 1992. — N 27. — P. 521—528.
14. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // Hepatology. — 1990. — 11 (1). — P. 74—80.
15. 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.

М. Б. Щербиніна ¹, О. В. Закревська ², Н. П. Дементій ³

¹ Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

² КЗ «Дніпропетровська міська поліклініка № 4 Дніпропетровської обласної ради»

³ Медичний центр амбулаторного обслуговування дітей і дорослих, Дніпропетровськ

Клінічна ефективність препарату «Прогепар» у профілактиці прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки

Мета — оцінити клінічну ефективність препарату «Прогепар» у профілактиці прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у пацієнтів з підвищеними рівнями печінкових ферментів.

Матеріали та методи. Обстежено 68 пацієнтів з НАЖХП, з них 32 (12 чоловіків, 20 жінок) отримували препарат «Прогепар» на тлі базової терапії (основна група), решта (11 чоловіків, 25 жінок) — тільки базову терапію (група порівняння). Оцінювали динаміку клінічних синдромів, печінкових ферментів (аланін-амінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза), сонографічних параметрів (розміри печінки, ступінь стеатозу) і ступінь фіброзу печінки за даними RTE-еластографії печінки.

Результати. Через 12 тиж від початку лікування стан пацієнтів основної групи характеризувався позитивною динамікою клінічних симптомів. Це супроводжувалося зниженням до норми значень аланін-амінотрансферази з $(76,4 \pm 14,6)$ до $(28,8 \pm 16,6)$ МО/л ($p < 0,05$) і аспартатамінотрансферази з $(51,5 \pm 9,3)$ до $(24,1 \pm 7,7)$ МО/л ($p < 0,05$), відновленням розмірів печінки, які до лікування в середньому становили $(210,7 \pm 25,4)$ мм, після лікування — $(154,8 \pm 11,1)$ мм ($p < 0,05$). Відзначено позитивний вплив «Прогепару» на регрес ступеня жирової інфільтрації печінки і ступеня фіброзу печінки. Так, на старті стеатоз печінки 1-го ступеня виявлено у 13 (40,6%) осіб, 2-го — у 19 (59,4%); фіброз печінки: F₀ — у 4 (12,5%) осіб, F₁ — у 15 (46,9%), F₂ — у 9 (28,1%), F₃ — у 4 (12,5%) пацієнтів. Через 12 тиж терапії розподіл за ступенем стеатозу печінки став таким: 1-й ступінь — у 21 (65,6%) особи, 2-й — у 11 (34,4%); за ступенем фіброзу: F₀ — у 11 (34,4%) пацієнтів, F₁ — у 9 (28,1%), F₂ — у 8 (25%), F₃ — у 4 (12,5%) осіб. У групі порівняння спостерігалися зміни в бік погіршення непрямих показників морфологічного стану печінки.

Висновки. «Прогепар» сприяє поліпшенню як суб'єктивної клінічної симптоматики НАЖХП, так і об'єктивних показників: зменшує активність цитолітичного процесу в печінці, позитивно впливає на сонографічні показники, що відображають ступінь проявів стеатозу та фіброзу печінки, має добрий профіль переносимості та безпеки. Такі зміни роблять суттєвий внесок в профілактику прогресування захворювання. Це дозволяє рекомендувати «Прогепар» для лікування НАЖХП.

Ключові слова: «Прогепар», гідролізат печінки телят, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатостеатоз, фіброз печінки.

M. B. Shcherbinina ¹, E. V. Zakrevska ², N. P. Dementiy ³

¹ Oles Honchar Dnipropetrovsk National University

² Municipal Institution «Dnipropetrovsk City Clinic N4 of Dnipropetrovsk Regional Council»

³ Medical Center of Outpatient Services for Children and Adults, Dnipropetrovsk

Clinical efficiency of the Progepar in the prevention progression of non-alcoholic fatty liver disease

Objective — to evaluate the clinical efficiency of the *Progepar* preventing the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with elevated liver enzymes.

Materials and methods. The investigation involved 68 patients with NAFLD, 32 patients (12 men, 20 women) received the *Progepar* and the basic therapy (study group), and 36 patients (11 men, 25 women) received only the basic therapy (control group). The dynamics of clinical syndromes, liver enzymes (alanineaminotransferase, aspartateaminotransferase), sonographic parameters (size of the liver, the degree of steatosis) and the degree of fibrosis according to RTE-elastography of the liver were investigated.

Results. After 12 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. This was followed by a decrease to normal alanineaminotransferase to 76.4 ± 14.6 to 28.8 ± 16.6 IU/L ($p < 0.05$) and aspartateaminotransferase to 51.5 ± 9.3 to 24.1 ± 7.7 IU/L ($p < 0.05$), the reduc-

tion of the livers' size prior to treatment averaged 210.7 ± 25.4 mm, after treatment — 154.8 ± 11.1 mm ($p < 0.05$). *Progepar* marked positive impact on the regression degree of livers' fibrosis and the degree of fatty livers' infiltration. So, at the start 1 degree of hepatic steatosis was found in 13 patients (40.6%), 2 degree — in 19 patients (59.4%); Liver fibrosis: F_0 — 4 patients (12.5%), F_1 — 15 (46.9%), F_2 — 9 patients (28.1%), F_3 — 4 (12.5%). After 12 weeks therapy distribution degree of hepatic steatosis was as follows — 1 degree in 21 patients (65.6%) and grade 2 in 11 patients (34.4%); on the degree of livers' fibrosis: F_0 — 11 patients (34.4%), F_1 — 9 patients (28.1%), F_2 — 8 patients (25%), F_3 — 4 (12.5%). In the comparison group, changes were observed in the downside performance of the morphological state of the liver.

Conclusions. *Progepar* contributes to improvement in both subjective clinical symptoms of NAFLD and objective indicators — reduces the activity of the cytolytic process in the liver, has a positive effect on the sonographic parameters reflecting the severity of steatosis and fibrosis of the liver, has a good tolerability profile and security. Such changes make a significant contribution to the prevention of disease progression. It lets us recommend *Progepar* for the treatment of NAFLD.

Key words: *Progepar*, gidralizat calves liver, non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, liver fibrosis. □

Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної лабораторної діагностики
E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 21 березня 2016 р.