



С. М. Ткач¹, А. Э. Дорофеев²

¹ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

² Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Эффективность и безопасность препарата «Эслидин» при неалкогольной жировой болезни печени

Материалы и методы. Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование с параллельным групповым контролем по изучению эффективности препарата «Эслидин» у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) разного генеза. Обследовано и пролечено 60 больных с НАЖБП (37 мужчин, 23 женщины) в возрасте от 25 до 60 лет. Диагноз НАЖБП устанавливали на основании выявления при УЗИ стеатоза печени и умеренной гепатомегалии у больных с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м², всего 42 больных) и/или сахарным диабетом 2 типа (18 больных), при негативных серологических маркерах вирусного гепатита В, С, D и аутоиммунного гепатита, отсутствии злоупотребления алкоголем и приема гепатотоксических медикаментов. Диагноз неалкогольный стеатогепатит (НАСГ; 28 больных) дополнительно устанавливали на основании стойкой гипертрансаминаземии с подавляющим повышением АЛТ, повышением отношения АЛТ/АСТ выше 1,0.

Результаты. Если стеатоз печени в большинстве случаев протекает доброкачественно, то НАСГ характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печени, который может приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярного рака. «Эслидин» является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным гепатопротекторным средством, которое предоставляет при НАЖБП достоверный клинико-биохимический (уменьшение стеатоза, гепатомегалии, гиперферментемии) и гипохолестеринемический эффект.

Выводы. Курс лечения НАСГ должен предусматривать курсовое применение «Эслидина» в сочетании с длительным (постоянным) влиянием на факторы риска НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, «Эслидин», эффективность, безопасность.

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время рассматривают как наиболее частое поражение печени, которое в развитых странах встречается почти у каждого третьего взрослого индивидуума [1, 4, 12]. НАЖБП представляет собой спектр печеночных расстройств, включая стеатоз разной степени выраженности («жирная печень», жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени [2, 11, 20]. Стеатоз в большинстве случаев протекает доброкачественно, тогда как НАСГ характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печени, который может приводить к развитию цирроза, печеночной

недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). НАЖБП четко ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией и в настоящее время рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома (МС) [3, 18, 19].

Лечебных рекомендаций по ведению больных НАЖБП, основанных на больших рандомизированных контролируемых исследованиях, нет. Стратегии ведения больных направлены на индивидуальное лечение МС, поскольку это снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и может оказаться полезным для печени [5, 6].

Рациональное патогенетическое лечение НАЖБП основано на снижении инсулинорезистентности, уровня свободных жирных кислот,

оксидативного і цитокин-опосередованого стресса, а також на вплив на баланс і ефекти провоспалительних профібротических і антифібротических противоспалительних адипоцитокинів, высвобождаючихся із жирової ткани. В цілому лікування НАЖБП можна розділити на коррекцію компонентів МС і гепатопротекторну терапію [8, 16].

Достигнення в розумінні механізмів прогресування пошкодження печінки при НАЖБП стали поводом для вивчення ефективності гепатопротекторних засобів, таких як антиоксиданти, антицитокинові агенти, урсодезоксихолева кислота, есенціальні фосфоліпіди, рослинні гепатопротектори, препарати амінокислот і адеметионін [10, 14, 15].

В нинішнє час на фармакологічному ринку з'явився новий комбінований гепатопротекторний препарат «Еслідин», що містить ліпоїд ППЛ-400 (фосфоліпіди) (в пересчеті на 100% вмісту поліненасичених фосфоліпідів із соєвого лецитину — 300 мг) і метіонін (в пересчеті на 100% речовини — 100 мг).

Активні молекули препарату забезпечують захист кліток печінки, виступають регуляторами обміну жирів, оптимізаторами метаболізму вуглеводів. Метіонін — амінокислота, що належить до категорії незамінних. Вона є донором метильних груп, що беруть участь у синтетических процесах по вироботці холина. При підвищенні концентрації холина в організмі спостерігається посилення синтезу власних фосфоліпідних молекул.

Метіонін опосередовано через посилення синтезу холина зменшує вираженість жирової дистрофії печінки. За рахунок даної амінокислоти посилюється нейтралізація чужорідних токсических речовин. У пацієнтів з атеросклерозом спостерігається зниження патологічного рівня холестерину, збільшення плазменної концентрації фосфоліпідних молекул. Метіонін бере участь у метаболізмі серосодержащих молекул амінокислот, реакціях синтезу епінефрінових молекул, креатиніну, регулює гормональний обмін, впливає на ферментативні реакції, синтетическі процеси по вироботці вітамінів [7, 9, 21].

Есенціальні фосфоліпіди необхідні для нормальної роботи гепатоцитів, їх розвитку. Данна група речовин є структурним компонентом кліткових мембран. При пошкодженні оболонок кліток фосфатидилхолінові молекули сприяють відновленню цілості кліткової стінки, зупиняють розрив і дегенеративні процеси в кліткових

структурах. Фосфатидилхолін активізує ферменти на мембранах, оптимізує проникаючу здатність мембрани, посилює дезинтоксикаційні процеси в печінці, посилює процеси кліткової екскреції. Спостерігається взаємне посилення компонентів терапевтичного засобу. При прийомі препарату спостерігається покращення функцій печінки і реалізація гепатопротекторного впливу [9, 13, 17].

Нами проведено відкрите рандомізоване порівняльне дослідження з паралельним груповим контролем по вивченню ефективності препарату «Еслідин» у хворих з НАЖБП різного генезу.

Матеріали і методи

Обстежено і пролічено 60 хворих НАЖБП (37 чоловіків і 23 жінки) в віці від 25 до 60 років.

Діагноз НАЖБП встановлювали при виявленні в час УЗІ стеатозу печінки і помірного гепатомегалії у хворих з ожирінням (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$, $n = 42$) і/або цукровим діабетом (СД) 2 типу ($n = 18$) при негативних результатах серологіческих тестів на наявність вірусного гепатиту В, С, D і аутоімунного гепатиту, відсутності вживання алкоголю і прийому гепатотоксических лікарських засобів. Діагноз НАСГ ($n = 28$) додатково встановлювали на основі стійкої гіпертрансамінемії з переважним підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) і величини співвідношення АЛТ і аспартатамінотрансферази (АСТ) більше 1,0.

Всім хворим визначали рівень щелочної фосфатази (ЩФ) для підтвердження або виключення наявності холестатического синдрому.

В залежності від проводимого лікування пацієнти були розподілені в дві групи (в кожній по 30 пацієнтів) методом рандомізації на основі випадкових чисел, що були отримані за допомогою генератора випадкових чисел електронних таблиць MS Excel. Після рандомізації пацієнтам основної (1-ї) групи в час 2 міс призначали «Еслідин» (по 2 капсулі 3 рази в день), пацієнтам контрольної (2-ї) — препарат на основі расторопши по 2 таблетки 3 рази в день також в час 2 міс. Крім того, всім хворим призначали немедикаментозне лікування (різні варіанти розвантажувальних дієт і регулярні фізическі вправи). Хворі з надмірною масою тіла і СД перебували на відповідній дієті і приймали метформін по 750 мг двічі в день. В кожній групі виділяли дві підгрупи: підгрупа А — хворі зі стеатозом печінки,

Таблиця 1. Динаміка изучаемых показателей у больных неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием лечения

Показатель		IA (n = 16)	IB (n = 14)	IIA (n = 16)	IIБ (n = 14)
Клиническое улучшение	Через 1 мес лечения	13 (81,2%)*	11 (78,6%)*	6 (37,5%)	7 (50%)
	Через 2 мес лечения	15 (93,7%)	13 (92,8%)	11 (68,8%)	9 (64,3%)
Достоверное снижение/ нормализация уровня трансаминаз	Через 1 мес лечения	9 (56,2%)	8 (57,1%)*	–	2 (14,3%)
	Через 2 мес лечения	15 (93,7%)	14 (100%)	4 (25%)	3 (21,4%)
Улучшение ультразвуковой картины	Через 1 мес лечения	12 (75%)*	9 (64,3%)*	5 (31,2%)	3 (21,4%)
	Через 2 мес лечения	14 (87,5%)*	10 (71,4%)	8 (50%)	7 (50%)

Примечание. * Отличия между основной и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показатели липидного спектра (моль/л) у больных неалкогольной жировой болезнью печени под влиянием лечения

Показатель		1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)
Общий холестерин	Исходный	7,4 ± 0,7	7,3 ± 0,6
	Через 1 мес лечения	5,8 ± 0,3	7,0 ± 0,6
	Через 2 мес лечения	5,5 ± 0,4*	6,9 ± 0,6
Триглицериды	Исходный	3,1 ± 0,2	3,0 ± 0,3
	Через 1 мес лечения	2,3 ± 0,2*	2,9 ± 0,3
	Через 2 мес лечения	2,1 ± 0,2*	2,7 ± 0,3

Примечание. * Отличия показателей до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$)

подгруппа Б – больные с НАСГ (соответственно по 16 и 14 больных в каждой группе).

Результаты и обсуждение

Критерием эффективности была динамика клинических (улучшение общего состояния, уменьшение слабости и дискомфорта в правом подреберье, уменьшение размеров печени), биохимических (нормализация уровней АЛТ и АСТ, снижение гиперлипидемии) и ультразвуковых (уменьшение размеров печени, улучшение эхо-структуры) показателей (табл. 1, 2).

Все больные основной группы назначенное лечение перенесли хорошо и каких-либо побочных эффектов терапии у них не отмечено. Уровень ЩФ в процессе лечения не повысился и у всех больных оставался в норме, что свидетельствовало об отсутствии холестаза. Как видно из представленных данных, применение «Эслидина» у больных НАЖБП оказалось эффективным: способствовало клиническому улучшению, снижению или нормализации уровня трансаминаз у больных НАСГ, улучшению ультразвуково-

вой картины у достоверно большего количества больных по сравнению с контрольной группой. Среди больных со стеатозом динамика упомянутых показателей была более выраженной и достоверно превышала таковую в группе больных НАСГ. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных НАСГ лечение «Эслидином» следует продолжать более длительное время в сочетании с мероприятиями, направленными на снижение массы тела.

Применение «Эслидина» способствовало также улучшению липидного спектра (достоверному снижению уровня общего холестерина и триглицеридов), чего не наблюдалось в контрольной группе. Учитывая то, что у больных НАЖБП был получен не только гепатопротекторный, но и гиполипидемический эффект, можно сделать вывод о том, что у данной категории пациентов применение «Эслидина» следует рассматривать как патогенетически обоснованный метод лечения, оказывающий многогранное действие и не провоцирующий развитие холестаза. По своей клинико-биохимической и гипохоле-

стеринемической эффективности «Эслидин» достоверно превышал эффективность препарата на основе расторопши.

Выводы

Учитывая то, что НАЖБП является чрезвычайно частой патологией, обуславливающей большинство хронических диффузных заболеваний печени, актуальность данной проблемы не вызывает сомнения. Если стеатоз печени в большинстве случаев протекает доброкачественно, то неалкогольный стеатогепатит характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печени, который может приводить к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярного рака.

Препарат «Эслидин» является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным гепатопротекторным средством, оказывающим при НАЖБП достоверный клинико-биохимический (уменьшение стеатоза, гепатомегалии, гиперферментемии) и гипохолестеринемический эффект. Курс лечения НАСГ должен предусматривать курсовое применение «Эслидина» в сочетании с длительным (постоянным) воздействием на факторы риска НАЖБП.

Исследование проведено при поддержке компании Stada CIS.

Участие авторов:

Сбор материала, анализ результатов и написание статьи проводились авторами совместно.

Список литературы

1. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2. — Р. патогенез, діагностика та лікування (лекція) // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 94—101.
2. Кобиляк Н.М., Боднар П.М., Динник О.Б., Михальчишин Г.П. Роль індексу згасання еходенситометрії в діагностиці неалкогольного стеатогепатозу у хворих на цукровий діабет типу 2 // Клін. ендокринол. та ендокрин. хірург. — 2012. — № 3 (40). — С. 42—49.
3. Кобиляк Н.М., Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Динник О.Б. Діагностична ефективність гепаторенального індексу у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольним стеатогепатозом // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 6 (92). — С. 125—128.
4. American Diabetes Associations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2010. — Suppl. 1. — P. 62—69.
5. Barannik E.A., Girnyk S.A., Tovstiak V.V. et al. Doppler ultrasound detection of shear waves remotely induced in tissue phantoms and tissue in vitro // Ultrasonics. — 2002. — Vol. 40, N 1—8. — P. 849—852.
6. Bavu E., Gennison J., Couade M. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients // Ultrasound Med. Biol. — 2011. — Vol. 37, N 9. — P. 1361—1373.
7. Bedogni G., Kahn H.S., Bellentani S., Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis // BMC Gastroenterol. — 2010. — Vol. 10. — P. 98.
8. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM. — 2010. — Vol. 103. — P. 71—83.
9. Jem Ma Ahn, Yong-Han Paik, Sin Yeong Min [et al.] Relationship between controlled attenuation parameter and hepatic steatosis as assessed by ultrasound in alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease // Gut and Live. — 2016. — P. 295—302.
10. Joka D., Wahl K., Moeller S. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. — 2012. — Vol. 55. — P. 455—464.
11. Kobyliak N., Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver // Reviews on Recent Clinical Trials. — 2014. — Vol. 9, N 3. — P. 159—169.
12. Lazo M., Clark J.M. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective // Seminars in Liver Disease. — 2008. — Vol. 28, N 4. — P. 339—350.
13. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Liver Dis. — 2010. — Vol. 42. — P. 503—508.
14. Li H., Dong K., Fang Q. et al. High serum level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: a 3-year prospective study in China // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 58. — P. 557—563.
15. Li H., Fang Q., Dong K. et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 53. — P. 934—940.
16. Marcellin P., Ziol M., Bedossa P. et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B // Liver Int. — 2009. — Vol. 29, N 2. — P. 242—247.
17. Marshall R.H., Eissa M., Bluth E.I. et al. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis // J. Roentgenol. — 2012. — Vol. 199. — P. 997—1002.
18. Mazhar S.M., Shiehorteza M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7, N 2. — P. 135—140.
19. Ophir J., Alam S.K., Garra B.S. et al. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound (review article) // J. Med. Ultrason. — 2002. — Vol. 29, N 4. — P. 155—171.
20. Schwenzer N., Springer F., Schraml C. et al. Noninvasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 51, N 3. — P. 433—45.
21. Shen J., Chan H.L., Wong G.L. et al. Noninvasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 56. — P. 1363—1370.

С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Ефективність та безпечність препарату «Еслідин» при неалкогольній жировій хворобі печінки

Матеріали і методи. Проведено відкрите рандомізоване порівняльне дослідження з паралельним груповим контролем з вивчення ефективності препарату «Еслідин» у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) різного генезу. Обстежено і проліковано 60 хворих (37 чоловіків, 23 жінки) у віці від 25 до 60 років з НАЖХП. Діагноз НАЖХП встановлювали на підставі виявлення при УЗД стеатозу печінки та помірної гепатомегалії у хворих з ожирінням (індекс маси тіла > 30 кг/м², всього 42 хворих) та/або цукровим діабетом 2 типу (18 хворих), при негативних серологічних маркерах вірусного гепатиту В, С, D і аутоімунного гепатиту, відсутності зловживання алкоголем і прийому гепатотоксичних медикаментів. Діагноз неалкогольний стеатогепатит (НАСГ; 28 хворих) додатково встановлювали на підставі стійкої гіпертрансаміназемії з переважним підвищенням АЛТ, підвищенням відношення АЛТ/АСТ вище 1,0.

Результати. Якщо стеатоз печінки в більшості випадків протікає доброякісно, то НАСГ характеризується пошкодженням гепатоцитів, запаленням і фіброзом печінки, який може призводити до розвитку цирозу, печінкової недостатності і гепатоцелюлярного раку. «Еслідин» є ефективним, безпечним і патогенетично обґрунтованим гепатопротекторним засобом, що надає при НАЖХП достовірний клініко-біохімічний (зменшення стеатозу, гепатомегалії, гіперферментемії) і гіпохолестеринемічний ефект.

Висновки. Курс лікування НАСГ повинен передбачати курсове застосування «Еслідину» в поєднанні з тривалим (постійним) впливом на чинники ризику НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, «Еслідин», ефективність, безпечність.

S. M. Tkach¹, A. E. Dorofeyev²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Efficacy and safety of Eslidine in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Materials and methods. The efficacy of Eslidine in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) of various genesis has been studied in the open-labelled, randomized, comparative study with parallel groups. The study involved 60 patients (37 men, 23 women) aged 25 to 60 years with NAFLD examined. The NAFLD was diagnosed on the basis of ultrasonographic detection of liver steatosis and mild hepatomegaly in patients with obesity (BMI > 30 kg/m², 42 patients in total) and/or type 2 diabetes (18 patients), with negative serological markers of viral hepatitis B, C, D and autoimmune hepatitis, alcohol abuse and lack of receiving hepatotoxic medications. The diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis NASH (28 patients) was additionally established based on the persistent hypertransaminasemia with predominantly increased ALT, and ratio of ALT/AST higher than 1.0.

Results. While the course of hepatic steatosis was benign in the most cases, NASH was characterized by hepatocytes' damage, liver inflammation and fibrosis, that can result in cirrhosis, liver failure and hepatocellular cancer. Eslidine proved to be an effective, safe and pathogenetically substantiated hepatoprotective agent, which provided the significant clinical and biochemical (reduction of steatosis, hepatomegaly, hyperenzymemia) and cholesterol-lowering effects at NAFLD.

Conclusions. The scheme of NASH treatment should include the course of Eslidine, combined with long-term (continuous) exposure to risk factors of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, *Eslidine*, efficacy, safety. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А

Стаття надійшла до редакції 11 травня 2016 р.