

Гепта-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита

Г.А. СОЛОВЬЕВА, к. мед. н.; Е.Л. КВАЧЕНЮК

/Универсальная клиника «Обериг»,
Диагностический центр, Киев/

Резюме

Гепта-Мерц у лікування алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту

Г.А. Соловйова, Е.Л. Кваченюк

У статті наведено дані аналізу ефективності застосування препарату Гепта-Мерц у лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом і алкогольним гепатитом. У дослідження було включено 111 пацієнтів: 65 – з діагнозом неалкогольний стеатогепатит, 35 – з діагнозом алкогольний гепатит, 11 – з діагнозом цироз печінки. Контрольну групу склали 30 пацієнтів: 20 – з неалкогольним стеатогепатитом, 10 – з алкогольним гепатитом.

Показано, що застосування препарату Гепта-Мерц є ефективним у лікуванні неалкогольного та алкогольного гепатиту, сприяє зменшенню клінічних проявів, особливо симптомів здуття живота, а також позитивно впливає на динаміку біохімічних показників сироватки крові (зниження рівнів АлАТ, АсАТ, ГГТП, білірубину, тригліцеридів). Призначення препарату Гепта-Мерц, що симулює детоксикацію аміаку як у печінці, так і у м'язовій тканині, посідає найважливіше місце у лікувальних заходах при печінковій енцефалопатії. Таким чином, застосування препарату Гепта-Мерц є ефективним у лікуванні печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки.

Ключові слова: печінкова енцефалопатія, неалкогольний стеатогепатит, алкогольний гепатит, цироз печінки, лікування, препарат Гепта-Мерц

Summary

Hepa-Merz in Treatment of Alcoholic and Non-alcoholic Steatohepatitis

H.A. Solovyova, E.L. Kvacheniuk

The article provides data on the efficacy of Hepa-Merz in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. The study included 111 patients: 65 with diagnosed non-alcoholic steatohepatitis, 35 with diagnosed alcoholic hepatitis, 11 with diagnosed cirrhosis of the liver. Control group included 30 patients: 20 with non-alcoholic steatohepatitis, 10 with alcoholic hepatitis.

The results showed that Hepa-Merz was efficient in treatment of non-alcoholic and alcoholic hepatitis, promoted the reduction of clinical manifestations, especially the symptoms of abdominal distension, and influenced positively the dynamics of biochemical blood serum analyses rates (such as lowering the levels of AST, ALT, SGOT/SGPT, bilirubin, and triglycerides). The administration of Hepa-Merz, which stimulates detoxication of ammonia in the liver, as well in muscular tissue, plays the most important role in therapy course for hepatic encephalopathy treatment in patients with cirrhosis of the liver.

Key words: hepatic encephalopathy, non-alcoholic steatohepatitis, alcoholic hepatitis, cirrhosis of the liver, treatment, Hepa-Merz

Развитие хронического заболевания печени сопровождается многочисленными осложнениями и в подавляющем большинстве случаев приводит к необходимости медикаментозного лечения. Комплексная, метаболически индуцированная, обратимая церебральная дисфункция и структурные повреждения мозга – наиболее часто встречающиеся осложнения хронического заболевания печени. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это синдром, объединяющий комплекс потенциально обратимых неврологических и психоэмоциональных нарушений, развивающихся при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови.

Печеночная энцефалопатия регистрируется у 50–80% больных циррозом печени (ЦП), причем большая часть представляет собой латентную ПЭ без выраженных нейропсихических изменений, верифицируемую только специальными психометрическими тестами. Патогенез этого состояния до конца не ясен, предложено немало гипотез развития ПЭ. Признается роль функциональных

и структурных (отек) нарушений астроглии, эндогенных нейротоксинов (аммиак, меркаптан, фенол, индол, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты и др.), ложных нейромедиаторов и нейромедиаторных систем (ГАМК-ергическая, глутамат/глутаминовая, серотониновая, бензодиазепинергическая и др.), аминокислотного дисбаланса, медиаторов воспаления, дефицита микроэлементов (в частности цинка) [2, 4, 6, 7].

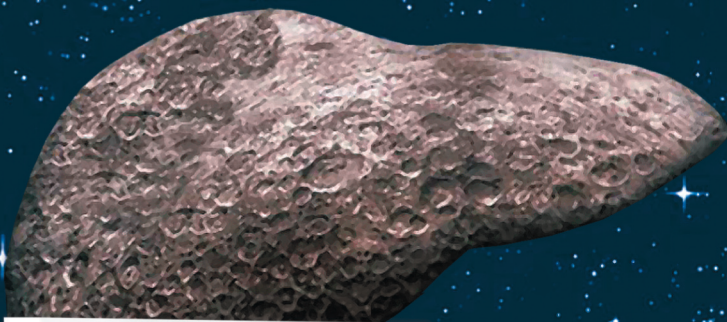
Среди эндогенных нейротоксинов ведущее место отводится аммиаку, баланс которого строго контролируется в организме. Детоксикация аммиака в организме осуществляется по двум механизмам: биосинтез мочевины в печени в орнитиновом цикле и образование глутамина. Последняя реакция происходит как в печени, так и в мышцах. Орнитиновый цикл является основным механизмом связывания аммиака. В противоположность синтезу глутамина, обезвреживание аммиака в орнитиновом цикле является окончательным, поскольку мочевина представляет собой продукт, выделяющийся почками. Аммиак в неионизированной

Эффективен при

- циррозах
- гепатитах
- жировой дистрофии
- токсических поражениях печени



ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ



РС МЗ UA/0039/02/01 от 27.11.2008, UA/0039/01/01 от 11.11.2008. Лицензия АВ № 469 291 от 27.07.2009 №219



Представительство
«Альпен Фарма» АГ (Швейцария) в Украине:
г. Киев, Пуща-Водица, ул.Лесная, 30А,
04075, +38(044)431-8-103,
www.alpenpharma.com



Производитель:
"Мерц Фарма Гмбх и Ко. КГаА"
D-60318 Франкфурт-на-Майне.

Гепат-Мерц®
L-орнітин-L-аспарат

Информация для специалистов. Хранить в недоступном для детей месте.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
Реклама лекарственного препарата.

форме (1–3%) легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), аккумулируется в структурах центральной нервной системы (ЦНС), активирует транспорт ароматических аминокислот в клетки головного мозга. В астроцитах под действием глутаматсинтетазы из глутамата и аммиака синтезируется глутамин. В условиях избытка аммиака запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются и происходит накопление глутамина. Содержание глутамина и α -кетоглутарата в спинномозговой жидкости коррелирует со степенью ПЭ. Аммиак усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, повышая концентрацию ароматических аминокислот в ткани головного мозга, в частности триптофана, что приводит к синтезу «ложных» нейротрансмиттеров и серотонина. Повышенные концентрации аммиака увеличивают чувствительность серотониновых рецепторов, участвующих в регуляции сна и поведения, не исключается его прямое воздействие на функционирование нервной ткани.

Тактика лечения ПЭ подразумевает устранение разрешающих факторов, проведение мероприятий, направленных на снижение образования аммиака в кишечнике (диета со сниженным содержанием белка, назначение антибиотиков, слабительных), и стимуляцию процессов обезвреживания аммиака [5, 8]. Учитывая, что при циррозе печени наибольший вклад в развитие гипераммониемии вносит нарушение механизмов детоксикации аммиака в организме, применение препаратов, стимулирующих процессы детоксикации, представляется наиболее действенным. Назначение L-орнитина-L-аспартата (ОА), который стимулирует детоксикацию аммиака как в печени, так и в мышечной ткани, занимает важнейшее место в лечебных мероприятиях при ПЭ.

После перорального приема ОА орнитин всасывается эпителием тонкой кишки и метаболизируется в митохондриях перипортальных гепатоцитов. Орнитин является промежуточным метаболитом в цикле образования мочевины, а также активатором карбамоилфосфатсинтетазы – ведущего фермента синтеза мочевины. Аспартат и α -кетоглутарат стимулируют в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге глутаминсинтетазу. Таким образом, аммиак обезвреживается в орнитиновом цикле в перипортальных гепатоцитах ($\approx 80\%$) и в реакции синтеза глутамина из глутамата, которая протекает в перивенозных гепатоцитах и мышечной ткани ($\approx 20\%$).

В ряде рандомизированных контролируемых исследований доказана высокая эффективность орнитина-аспартата (Гепа-Мерц, фирма Merz, Германия) в коррекции нарушений невропсихического статуса при ПЭ [3, 5, 12]. В последнее время были проведены клинические исследования эффективности L-орнитина-L-аспартата при лечении латентной и острой формы печеночной энцефалопатии. Результаты этих исследований, проведенных двойным слепым методом с использованием плацебо, позволяют сделать вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости данного препарата [9–11, 15, 16].

Однако помимо гипоаммониемического эффекта Гепа-Мерц обладает рядом других важных свойств в лечении диффузных заболеваний печени. Одним из таких свойств препарата ОА является его способность оказывать анаболическое или антикатаболическое действие в мышечной ткани [1, 3, 14]. Механизм анаболического действия ОА связан со способностью препа-

рата оказывать воздействие на глутаминовую синтетазу. Кроме того, показано, что каждая из аминокислот, входящих в состав Гепа-Мерц, обладает анаболическим эффектом [3]. Это обусловлено следующими механизмами.

1. Увеличение биосинтеза аминокислот. Орнитин и аспартат вследствие их метаболических превращений повышают содержание ряда аминокислот, необходимых для синтеза белка: аспартата, глутамина, глутамата, пролина, аланина, аспарагина, треонина, метионина и других аминокислот.
2. Увеличение биосинтеза нуклеиновых кислот. Сложные метаболические пути аспартата приводят к росту продукции нуклеиновых кислот (РНК и ДНК). Вследствие этого улучшается белково-синтетическая функция как у больных, так и у здоровых людей.
3. Стимуляция биосинтеза белка. Препарат Гепа-Мерц приводит к повышению содержания аминокислоты аргинина, которая образуется из аспартата. Аргинин стимулирует выработку гормона роста (соматотропного гормона) и инсулина, что способствует усилению биосинтеза белка и росту мышечной массы. При метаболизме орнитина – другой аминокислоты, входящей в состав препарата Гепа-Мерц, – возрастает продукция биогенных полиаминов: спермина и спермидина. Эти полиамины стимулируют биосинтез нуклеиновых кислот и повышают степень агрегации полисом, на которых происходит синтез белка.

В соответствии с анаболическим эффектом препарата Гепа-Мерц следует рассматривать патогенетически обоснованным его назначение при всех гиперкатаболических состояниях, к которым относятся:

- хронические заболевания печени;
- белковая недостаточность любой этиологии и степени выраженности;
- голодание;
- хронические инфекционные заболевания.

Орнитин и аспартат, входящие в состав препарата Гепа-Мерц, служат субстратами орнитинового цикла, в котором происходит детоксикация аммиака. Орнитиновый цикл сопряжен с циклом Кребса, который является основным источником энергии для человека. Поэтому при повышении содержания орнитина и аспартата в организме увеличивается продукция энергии в цикле Кребса. Кроме того, аспартат приводит к снижению зависимости клеток от получения энергии путем гликолиза и увеличению получения энергии путем окисления жирных кислот. При этом снижается образование молочной кислоты и потребность организма в кислороде за счет усиления анаэробного окисления.

Аспартат, входящий в состав препарата Гепа-Мерц, повышает проницаемость биологических мембран для ионов калия и магния, что приводит к стабилизации заряда мембран и повышает устойчивость клеток к различного рода повреждающим и разрушающим факторам, включая активные формы кислорода. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие Гепа-Мерц. Этот эффект значим при хронических заболеваниях печени – стеатозе, гепатите, циррозе. Проведены исследования, доказывающие эффективность Гепа-

Мерц в лечении хронических заболеваний печени. Так, немецкими специалистами на базе 250 медицинских учреждений узкого и широкого профиля было проведено исследование 1167 пациентов с такими заболеваниями, как цирроз печени, жировая дистрофия печени, острый и хронический гепатит. Участвовавшие в эксперименте больные принимали L-орнитин-L-аспартат в разных дозах и в течение различного времени. В группе больных циррозом печени, прошедших курс лечения препаратом ОА, существенно улучшилась клиническая картина заболевания (снижение уровня аминотрансфераз – аланиновой [АЛАТ] и аспарагиновой [АСАТ] – примерно на 35%, снижение уровня γ -глутамилтранспептидазы [ГТПП] на 50%). Препарат ОА улучшил состояние больных жировой дистрофией печени (снижение уровней трансаминаз и ГТПП примерно на 50%) и больных хроническим гепатитом (снижение уровня трансаминаз и энзима ГТПП примерно на 40–50%) [1]. Примечательно, что в этой группе больных снижение концентрации энзимов до нормального уровня было обеспечено путем применения малых доз препарата. Подводя итоги исследования, специалисты заключают, что препарат является безопасным и эффективным средством, которое чрезвычайно редко вызывает побочные эффекты и может применяться при лечении хронических заболеваний печени.

Авторы проанализировали эффективность препарата Гепа-Мерц в лечении пациентов с неалкогольным и алкогольным гепатитом.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 100 пациентов: 60 – с диагнозом неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), 30 – с диагнозом алкогольный гепатит (АГ), 10 – с циррозом печени (ЦП). Контрольную группу составили 30 пациентов: 20 – с НАСГ, 10 – с АГ.

В основную группу вошли 100 пациентов, из них 43% – мужчины и 57% – женщины, средний возраст – $42,9 \pm 1,1$ года. Контрольную группу составили 30 пациентов, из них 46,7% – мужчины, 53,3% – женщины, средний возраст – $41,3 \pm 1,9$ года.

Пациенты основной группы наряду со снижением массы тела и физической нагрузкой (при НАСГ), отказом от употребления алкоголя (при АГ) получали препарат Гепа-Мерц по 3 г 3 раза в сутки на протяжении 4 недель. У пациентов контрольной группы лечение было направлено только на снижение массы тела, применяли физическую нагрузку (при НАСГ) и абстиненцию (при АГ). Оценка клинических, биохимических, инструментальных параметров проводили через 4 недели лечения.

У всех обследованных проводили оценку данных анамнеза, клинических проявлений, объективного статуса, результатов лабораторных (клинико-биохимических, вирусологических) и инструментальных методов.

Из биохимических исследований оценивали уровни АЛАТ и АСАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГТПП, содержание протромбина, общего белка, альбумина, билирубина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), мочевины, креатинина на анализаторе «Cobas Integra 400 plus» (Швейцария) с использованием реа-

гентов «Roche». Общий (клинический) анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex KX21N (Япония). Исследования HBsAg, HBeAg, HCVAbIg G, M выполняли на хемилюминисцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens, USA) и флюоресцентном анализаторе «Minividas bio Merieux» (Франция) с реактивами «bioMerieux».

Забор крови для выполнения ФиброМакса осуществляли в лаборатории клиники «Обериг», результаты биохимических тестов выводились на веб-сайт биотехнологической компании BioPredictiv (Франция), где была получена легкая и универсальная интерпретация результатов по международной системе METAVIR.

ФиброМакс включает в себя несколько тестов:

- ФиброТест – диагностируется фиброз печени (степень фиброза);
- СтеатоТест – диагностируется стеатоз печени (жировая дегенерация печени);
- АктиТест – оценивается вирусная некротическая активность;
- АшТест – диагностируется алкогольный стеатогепатит;
- НешТест – диагностируется неалкогольный стеатогепатит.

При проведении тестов ФиброТест и ФиброМакс используются математические формулы, которые независимо проверяют каждый параметр теста для получения результата. Каждый из этих параметров в отдельности является индикатором гепатита. Алгоритм также включает в себя переменные – пол, возраст, масса тела и рост.

Из инструментальных исследований выполнялись ультразвуковое исследование (УЗД) органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) печени.

УЗД органов брюшной полости выполняли на аппарате Toshiba Diagnostic Ultrasound System Xario XG, Model SSA-660A. Оценивали размеры печени, контуры, структуру паренхимы, эхогенность, звукопроводимость, сосудистый рисунок, наличие диффузного или очагового стеатоза.

МРТ исследование выполняли на 1,5Т МРТ-системе EXCELART Vantage XGV производства Toshiba Medical Systems Corporation, оценивали форму печени, размеры, структуру, характер сигнала на изображениях, полученных с использованием разных импульсных последовательностей.

Мультidetекторную спиральную компьютерную томографию (МСКТ) выполняли на 64-срезовом спиральном компьютерном томографе Aquilion 64 производства Toshiba Medical Systems Corporation со внутривенным введением контрастного вещества йогексола со скоростью 3 мл/сек. Сканирования были выполнены в нативную, артериальную и венозную фазы с толщиной среза 1 мм. Оценивали размеры печени, контуры, структуру, плотность и характер накопления контрастного вещества для оценки диффузного или очагового стеатоза.

Для оценки печеночной энцефалопатии и ее стадии применяли аппарат Нерафогорм-анализатор (Германия), определяли частоту восприятия вызванных зрительных потенциалов – ВЗП (в Гц) при частоте мерцаний от 50 до 25 Гц. При восприятии мерцаний частотой 39 Гц и ниже (по рекомендации компании-производителя) диагностировали разные стадии ПЭ.

Критерии включения в группу пациентов с НАСГ:

- наличие ожирения, сахарный диабет 2-го типа или повышение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия;
- повышение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП при биохимическом исследовании крови;
- наличие диффузного или очагового стеатоза при УЗИ, МРТ, КТ;
- наличие активности процесса и стеатоза, положительный НешТест при выполнении ФиброМакса;
- отсутствие маркеров вирусных гепатитов;
- отсутствие употребления алкоголя, длительного приема медикаментов.

Критерии включения в группу АГ:

- повышение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП при биохимическом исследовании крови;
- наличие употребления алкоголя в гепатотоксических дозах;
- наличие диффузного или очагового стеатоза при УЗИ, МРТ, КТ;
- наличие активности процесса и стеатоза, положительный АшТест при выполнении ФиброМакса;
- наличие внепеченочных проявлений алкогольной болезни печени.

Статистические методы. В процессе анализа использованы методы описательной статистики с оценкой частотных характеристик (абсолютные, относительные частоты) и их сравнением между группами с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2) или Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса при малых частотах в группах (меньше 10). Рассчитывались средние значения с их стандартными отклонениями. Для сравнения результатов были использованы критерий Вилкоксона при сравнении результатов в динамике (до/после) лечения и критерий Манна-Уитни при сравнении результатов в различных выборочных совокупностях.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина при заболеваниях печени неспецифична. Однако большинство наших пациентов предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье и вздутие живота. Динамика клинических проявлений до и после лечения оценена в основной группе (100 человек), получавших Гепта-Мерц, и в контрольной группе (30 человек), не получавших Гепта-Мерц (табл. 1).

Таблица 1. Оценка клинических проявлений в группах исследования

Показатель	Тяжесть в правом подреберье, % (n)	Вздутие живота, % n
Основная группа (n=100)		
До лечения	61,0 (61)	88,0 (88)
После лечения	7,0 (7)	12,0 (12)
Динамика, %	-54	-66
Контрольная группа (n=30)		
До лечения	53,3 (16)	80,0 (24)
После лечения	10 (3)	36,6 (11)
Динамика, %	-43,3	-43,4
Оценка значимости различий, p	0,294	0,025

Симптомы заболевания уменьшались в двух группах пациентов, однако в основной группе, получавшей Гепта-Мерц, наблюдалась более выраженная положительная клиническая динамика, однако только уменьшение такого симптома, как вздутие живота, имело более выраженный, статистически достоверный ($p < 0,05$) характер.

В ходе исследования выявлено позитивное влияние препарата Гепта-Мерц на динамику биохимических показателей сыворотки крови. При этом наиболее значимые изменения касались уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, а также триглицеридов.

Динамику биохимических показателей оценивали отдельно у пациентов с НАСГ, АГ как в основной, так и контрольной группах (табл. 2, 3).

Таким образом, авторы наблюдали отчетливое снижение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП и билирубина у пациентов, получавших препарат Гепта-Мерц. Так, у пациентов с НАСГ в основной группе уровень АлАТ снизился на 60,98%, АсАТ – на 48,88%, ГГТП – на 68,03%, билирубина – на 34,83%. Такая же позитивная динамика наблюдалась в основной группе пациентов с АГ: уровень АлАТ снизился на 64,47%, АсАТ – на 68,02%, ГГТП – на 77,04%, билирубина – на 45,65%. Причем различия этих показателей в основной группе до и после лечения носили статистически значимый характер ($p < 0,05$). Таким образом, препарат Гепта-Мерц показал себя высокоэффективным препаратом в снижении уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, билирубина при лечении пациентов с неалкогольным и алкогольным гепатитом. Снижение уровня ферментов, вероятно, можно объяснить фармакологическими особенностями препарата Гепта-Мерц. Преобразование перорально принимаемого аспартата в аланин и оксалацетат ведет к повышению концентрации этих веществ [1, 9, 17]. Это, в свою очередь, предотвращает снижение концентрации клеточного АТФ в пораженных гепатоцитах и снижает плазменную концентрацию трансаминаз и других печеночных энзимов [9, 17].

В контрольной группе пациентов данные показатели снизились значительно меньше: у пациентов с НАСГ уровень АлАТ снизился на 10,47%, АсАТ – на 15,61%, ГГТП – на 6,68%, а уровень билирубина увеличился на 14,56%; у пациентов с АГ контрольной группы уровень АлАТ снизился на 5,55%, АсАТ – на 13,89%, ГГТП –

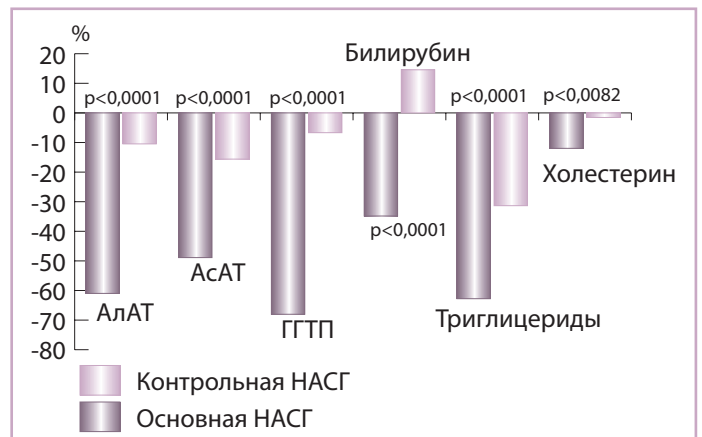


Рис. 1. Динамика показателей при неалкогольном стеатогепатите в основной и контрольной группах

Таблиця 2. Динамика биохимических показателей у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и алкогольным гепатитом

Показатель	АлАТ (М±σ)	АсАТ (М±σ)	ГГП (М±σ)	Билирубин (М±σ)
Основная группа				
НАСГ до лечения (1а) n	76,71±17,9 65	58,12±15,56 65	70,16±25,92 65	21,64±6,30 65
НАСГ после лечения (16) n	28,67±7,9 65	28,31±5,48 65	19,57±9,48 65	13,48±3,39 65
Разница, %	-60,98	-48,88	-68,03	-34,83
Оценка значимости различий, p _{1а-16}	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
АГ до лечения (2а) n	78,65±36,83 35	91,65±35,51 35	133,74±73,93 35	29,43±11,07 35
АГ после лечения (26) n	25,48±10,44 35	26,03±8,73 35	26,87±14,97 35	14,80±5,15 35
Разница, %	-64,47	-68,02	-77,04	-45,65
Оценка значимости различий, p _{2а-26}	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Контрольная группа				
НАСГ до лечения (3а) n	75,05±17,36 20	56,9±15,18 20	68,71±23,44 20	22,31±6,95 20
НАСГ после лечения (36) n	63,55±6,42 20	45,55±9,27 20	56,43±7,12 20	23,97±6,04 20
Разница, %	-10,47	-15,61	-6,68	+14,56
Оценка значимости различий, p _{3а-36}	0,0085	0,007	0,031	0,42
АГ до лечения (4а) n	73,4±18,28 10	89,04±13,54 10	117,1±19,75 10	26,52±7,04 10
АГ после лечения (46) n	65,8±4,82 10	74,73±13,83 10	98,9±9,06 10	24,13±7,81 10
Разница, %	-5,55	-13,89	-13,15	-3,19
Оценка значимости различий, p _{4а-46}	0,22	0,031	0,016	0,48
Оценка значимости различий, p _{1а-3а}	0,709	0,740	0,812	0,824
Оценка значимости различий, p ₁₆₋₃₆	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Оценка значимости различий, p _{2а-4а}	0,902	0,753	0,978	0,628
Оценка значимости различий, p ₂₆₋₄₆	0,00001	0,00001	0,00001	0,0005

Примечания: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ГГП – γ-глутамилтранспептидаза, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, АГ – алкогольный гепатит.

на 13,15%, билирубина – на 3,19%. Сравнительная оценка динамики показателей при НАСГ и АГ в основной и контрольной группах представлена на рисунках 1 и 2.

Данные диаграмм свидетельствуют, что динамика показателей в основной группе пациентов, получавшей Гепта-Мерц, значительно превосходит контрольную группу, при высокой статистической значимости разницы между группами (p<0,0001) практически по всем показателям с несколько меньшим, но также значимым снижением уровня холестерина (p=0,0082). Статистически значимые различия (p<0,0001) выявляются также при сопоставлении динамики показателей основной и контрольной

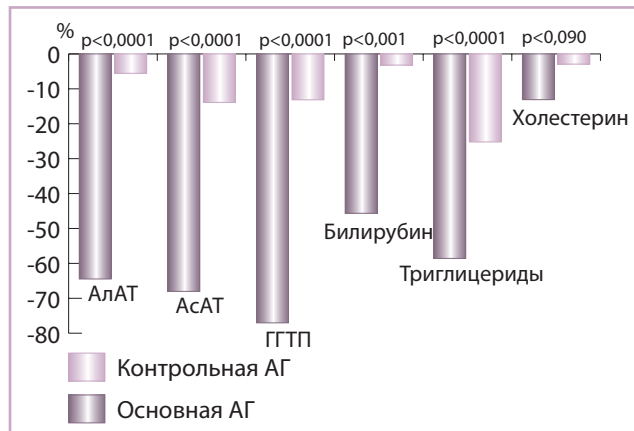


Рис. 2. Динамика показателей при алкогольном гепатите в основной и контрольной группах

Таблиця 3. Динамика уровней триглицеридов и холестерина у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Триглицериды (М±σ)	Холестерин (М±σ)
Основная группа		
НАСГ до лечения (1а) n	3,06±1,09 65	6,85±1,11 65
НАСГ после лечения (16) n	1,07±0,38 65	5,88±0,53 65
Разница, %	-62,77	-11,97
Оценка значимости различий, p _{1а-16}	0,00001	0,00001
АГ до лечения (2а) n	2,73±0,88 35	7,02±0,98 35
АГ после лечения (26) n	1,06±0,42 35	5,99±0,81 35
Разница, %	-58,58	-13,1
Оценка значимости различий, p _{2а-26}	0,00001	0,0002
Контрольная группа		
НАСГ до лечения (3а) n	2,91±0,79 20	6,84±1,26 20
НАСГ после лечения (36) n	1,86±0,14 20	6,57±0,59 20
Разница, %	-31,34	-1,55
Оценка значимости различий, p _{3а-36}	0,00001	0,735
АГ до лечения (4а) n	2,52±0,37 10	6,9±1,17 10
АГ после лечения (46) n	1,83±0,17 10	6,67±0,97 10
Разница, %	-25,22	-2,92
Оценка значимости различий, p _{4а-46}	0,0009	0,676
Оценка значимости различий, p _{1а-3а}	0,905	0,775
Оценка значимости различий, p ₁₆₋₃₆	0,00001	0,00001
Оценка значимости различий, p _{2а-4а}	0,702	0,575
Оценка значимости различий, p ₂₆₋₄₆	0,0001	0,208

Примечания: НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, АГ – алкогольный гепатит.

групп с АГ. Исключением является динамика уровня холестерина, которая имеет ту же направленность, но различия между основ-

ной и контрольной группами АГ не значимы ($p=0,090$). Препарат Гепа-Мерц способствует снижению уровней триглицеридов и холестерина, хотя различия в снижении холестерина в группе с АГ являются статистически не значимыми.

Динамика уровней триглицеридов и холестерина в двух группах пациентов представлена в таблице 3.

Препарат Гепа-Мерц способствует снижению уровней триглицеридов и холестерина как у пациентов с НАСГ, так и у пациентов с АГ, однако уровень триглицеридов при этом снижается более существенно.

С помощью прибора Hepatonorm-анализатор у пациентов основной группы был определен показатель восприятия частоты мерцания. У 62 человек срединный показатель частоты мерцания составил $41,96 \pm 2,70$ Гц (не было установлено ПЭ), а соответственно у 38 – $37,6 \pm 0,75$ Гц. У 38 пациентов наблюдалась ПЭ латентной, I или II стадии. После лечения препаратом Гепа-Мерц 38 пациентов снова были обследованы на аппарате Hepatonorm-анализатор. Среднее значение восприятия частоты мерцания составило $40,4 \pm 0,65$ Гц (>39 Гц). У всех пациентов с ПЭ применение препарата Гепа-Мерц способствовало исчезновению этого симптома – $p(\chi^2) < 0,0001$.

Выводы

1. Гепа-Мерц является эффективным препаратом в лечении неалкогольного и алкогольного гепатита (НАСГ, АГ).
2. Гепа-Мерц способствует уменьшению клинических проявлений НАСГ, АГ, особенно симптомов вздутия живота.
3. Гепа-Мерц позитивно влияет на динамику биохимических показателей сыворотки крови при НАСГ и АГ. При его применении значительно снижались уровни АлАТ, АсАТ, ГТПП, билирубина, триглицеридов.
4. Гепа-Мерц является эффективным препаратом в лечении ПЭ у больных циррозом печени. На фоне его применения исчезают симптомы ПЭ и нормализуется показатель восприятия частоты мерцания на Hepatonorm-анализаторе.

Литература

1. Грюнграфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Результаты обследования 1167 больных в разных центрах // Сучасна гастроентерол. – 2008. – №2 (40). – С. 26–33.
2. Ильченко Л.Ю., Толчеева О.Н., Винницкая Е.В. и др. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени // Заболевания печени. – 2007. – Т. 9, №1. – С. 1–10.
3. Надинская М.Ю. Гепа-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты. – М., 2008. – 11 с.
4. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение // Cons. med. – 2001. – Приложение. – С. 19–22.
5. Шульпекова Ю.О., Федосина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Опыт применения препарата Гепа-Мерц в лечении хронической печеночной энцефалопатии. – М., 2008. – 10 с.
6. Barry M., Keeliong P.W.N., Feely J. Tissue zinc status and drug elimination in patients with chronic liver disease // Clin. Sci. – 1990. – Vol. 78. – P. 547–549.
7. Conn H.O., Bircher J. (eds). Hepatic encephalopathy: Syndromes and T.
8. Conn H.O., Leevy C.M., Vlavecic Z.R. et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind controlled trial // Gastroenterology. – 1977. – Vol. 72. – P. 573–583.
9. Ishikawa Y., Kuwabara T., Kaiser-Kupfer M.I. Toxic effects of ornithine and its related compounds on the retina // Adv. Exp. Med. Biol. – 1982. – Vol. 153. – P. 371–378.
10. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study // Hepatol. – 1997. – Vol. 25. – P. 1351–1360.
11. Liehr H., Huth M., Kircheis G., Wagner M. A comparison of L-ornithine-L-aspartate of chronic liver disease and hepatic encephalopathy (HE) // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1992. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. 106 (Abstract).
12. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology: principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. – Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2002.
13. Maezono K., Kajiwara K., Mawatari K. et al. Alanine protects liver from injury caused by D-Galactosamine and Ccl4 // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P. 185–191.
14. Reynolds N., Downic S., Smith K. et al. Treatment with L-ornithine-L-aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein patients with cirrhosis // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30 (Suppl. 1): Abstract.
15. Staedt U., Leweling H., Gladisch R. et al. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a fourfold crossover design // J. Hepatol. – 1993. – Vol. 19. – P. 424–430.
16. Stauch S., Kircheis G., Adier G. et al. Effects of L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 28. – P. 856–864.
17. Stegink L.D. Absorption, Utilization and Safety of Aspartic Acid // Toxicol. Env. Health. – 1976. – Vol. 2. – P. 215–242.