

# Аспекты безопасности применения хондропротекторов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Л.Н. Бобро, А.В. Паровина

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 59 пациентов с жировым гепатозом в сочетании с гонартрозом. Всем пациентам рекомендована традиционная для неалкогольной жировой болезни печени терапия, дополнительно больным основной группы был назначен алфлутоп. При применении алфлутопа в комплексном лечении отрицательного влияния на структурно-функциональные показатели печени не выявлено. Также у пациентов основной группы была отмечена достоверная положительная динамика в блоке «боль и дискомфорт» ( $p < 0,05$ ) при оценке суставного синдрома по шкале Лекена.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, остеоартроз, хондропротекторы, безопасность.

Общеизвестно, что ожирение в большой степени способствует усугублению патологии костно-мышечной системы, в частности, остеоартроза (ОА) [1, 2]. Однако проведенные в последние годы исследования установили, что не само ожирение, а именно метаболический синдром (МС) имеет наибольшее влияние на возникновение, тяжесть и вариант течения ОА [3, 4]. В настоящее время доказана роль неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как причинного фактора и одновременно маркера системных метаболических нарушений в организме. При назначении фармакотерапии пациентам с МС не стоит забывать, что НАЖБП повышает риск развития гепатотоксичных эффектов препаратов, которые во многих случаях (как, например, у больных с ОА) нельзя не назначить. Поэтому очевидна актуальность проблемы выбора эффективной и безопасной терапии у данной категории пациентов, особенно в случаях назначения препаратов на длительный период времени [1, 3, 7, 8].

**Цель исследования:** оценить функциональное состояние печени у пациентов с НАЖБП и АО на фоне терапии алфлутопом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 59 пациентов с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза в сочетании с верифицированным на догоспитальном этапе ОА коленных суставов (согласно данным нейроортопедического и рентгенологического обследования). Критерии исключения: больные с признаками вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита или другого этиологически верифицированного гепатита, пациенты с циррозом печени. В исследование также не включали пациентов с ОА III–IV степени (по классификации I. Kellgren, I. Lawrence, 1957).

Средний возраст больных составил  $52,8 \pm 2,32$  года. Среди них было 19 мужчин (средний возраст –  $54,2 \pm 2,9$  года) и 39 женщин (средний возраст –  $51,4 \pm 3,5$  года). Исходно у всех больных диагностировали избыточную массу тела, при этом абдоминальный тип ожирения достоверно чаще выявлялся у женщин ( $p < 0,05$ ).

Больные путем создания простой случайной выборки

были разделены на две группы: основную (30 человек) и сравнения (29 человек). Для сравнения некоторых биохимических показателей была обследована группа из 20 здоровых добровольцев.

Всем пациентам была рекомендована традиционная для НАЖБП терапия, включающая назначение эссенциальных фосфолипидов, метформина и б-липовой кислоты в общепринятой дозе. Дополнительно в комплексную терапию больным основной группы в качестве антиартрозной терапии был включен алфлутоп по 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки № 20 [5, 8]. Больным группы сравнения алфлутоп не назначали, при боли в суставах разрешали дополнительно принимать парацетамол.

Для оценки эффективности и безопасности назначенной терапии у всех пациентов проводили изучение в динамике клинических и биохимических показателей сыворотки крови: синдрома цитолиза, холестаза. Для оценки выраженности некрвоспалительной активности, степени стеатоза и фиброза печени 15 пациентам основной группы до и после 3 мес лечения выполнен тест ФиброМакс [1, 6]. Выраженность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии определяли с помощью альгофункционального индекса Лекена, шкал WOMac (боли, скованности, повседневной активности), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Средний срок наблюдения за больными в стационаре составил  $20 \pm 1,2$  дня, амбулаторно – 3 мес после завершения лечения в стационаре. Биохимические параметры безопасности и эффективности лечения оценивались до лечения ( $V_1$ ), через 20 дней ( $V_2$ ) и 3 мес после лечения ( $V_3$ ). Были проведены инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости – до лечения и через 3 мес после лечения).

Для оценки результатов исследования использовали методы описательной статистики с вычислением критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у 44 (74,6%) больных диагностировали астеновегетативный синдром, проявляющийся в виде психоэмоциональной неустойчивости, нарушений сна, раздражительности, головной боли. Диспепсический синдром наблюдали у 32 больных (54,2%), абдоминальный синдром – у 24 (40,6%) пациентов, гепатомегалию – у 44 (74,6%). У 15 (25,4%) больных заболевание протекало бессимптомно.

После курса лечения в стационаре в обеих группах наблюдения был зарегистрирован регресс клинических проявлений НАЖБП. Абдоминальный синдром умеренной интенсивности сохранялся у 9 больных из 24 (37,5%), диспепсический – у 11 пациентов из 32 (34,4%). Купирование астеновегетативного синдрома произошло у 33 (55,9%) больных, что свидетельствует об уменьшении синдрома метаболической

Таблица 1

**Динамика биохимических показателей крови у пациентов до и после лечения в стационаре**

Показатель	Доноры, n=20	Основная группа, n=30		Группа сравнения, n=29	
		V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>
АЛТ, мкмоль/л	0,48±0,04	0,78±0,03*	0,52±0,06*	0,68±0,05*	0,49±0,02*
АСТ, мкмоль/л	0,45±0,06	0,55±0,08	0,42±0,03	0,49±0,08	0,39±0,03
ЩФ, ед./л	158±1,06	248±4,06*	187±2,09*..	236±5,06*	195±3,09*..
ГГТП, ммоль/л	1,75±0,09	2,17±0,12*	1,87±0,08о	1,97±0,05*	1,67±0,08о

Примечания: \* – p<0,05 – достоверность различий показателей в сравнении с донорами; \* – p<0,05 – достоверность различий между показателями до и после лечения в каждой группе; \* – p<0,05 – достоверность различий показателей между группами.

Таблица 2

**Показатели теста ФиброМакс у пациентов (n=15) основной группы через 3 мес лечения, баллы, M±m**

Показатели	V <sub>1</sub>	V <sub>3</sub>	P
Стеато-тест	0,68±0,09	0,56±0,05	<0,5
Акти-тест	0,52±0,05	0,30±0,02	<0,001
Фибро-тест	0,49±0,03	0,34±0,05	<0,5
Неш-тест	0,65±0,08	0,45±0,09	<0,5

интоксикации у этих пациентов. Гепатомегалия после курса терапии в стационаре отмечали у 31 больного из 44 (75%). Однако статистически достоверное (p<0,05) снижение числа пациентов с астеновегетативным синдромом и гепатомегалией отмечено только после 3 мес лечения. Также в обеих группах после 3 мес лечения увеличилось количество больных с отсутствием жалоб, при этом в основной группе это увеличение было статистически достоверным (p<0,05).

До начала лечения синдром цитолиза выявлен у 10 человек (ферменты цитолиза – не выше Z<sub>норм</sub>): активность АЛТ – в среднем 1,12±0,13 мкмоль/л (норма – 0,1–0,68 мкмоль/л), уровень АСТ – в среднем 0,81±0,03 мкмоль/л (норма – 0,1–0,45 мкмоль/л), т.е. имелись признаки стеатогепатита. Маркеры холестаза: щелочная фосфатаза (ЩФ норма 70–200 ед/л) и ГГТП (норма 0,25–1,77 ммоль/л) были незначительно повышены соответственно у 12 (241,0±5,6 ед/л) и у 7 человек (14,2±1,7 ммоль/л). После окончания курса лечения в стационаре в обеих группах было зарегистрировано улучшение показателей синдрома цитолиза и холестаза, при этом как в основной, так и в группе сравнения снижение АЛТ, ЩФ и ГГТП было достоверным в сравнении с показателями до лечения и показателями доноров (p < 0,05). Межгрупповых различий сравниваемых показателей после окончания курса лечения в стационаре не было выявлено (p>0,05) (табл. 1).

До лечения из 15 обследованных у 7 (46,7%) пациентов показатели Неш-теста (NashTest) свидетельствовали о степени выраженности стеатоза N 1, у 8 (54,3%) пациентов – N 2, при этом по результатам Стеато-теста (SteatoTest) среди обследованных достоверно преобладали пациенты с S<sub>2</sub>-стадией стеатоза (60%; p<0,05) (табл. 2).

Показатели Фибро-теста (FibroTest) свидетельствовали о преобладании в обеих группах пациентов с F<sub>1</sub> – стадией фиброза (64,4%, p<0,05). На фоне проводимой терапии отмечали положительную динамику по всем показателям, однако статистическая достоверность была получена только для Акти-теста (p<0,05). Считаем необходимым отметить, что для констатации результата влияния терапии на структуру печени, даже альтернативными биопсии методами, 3-месячного курса наблюдения недостаточно. Достоверное снижение показателей некро-воспалительных изменений в печени является достаточно убедительным фактом в пользу безопасности назначенной антиартрозной терапии. О влиянии приведенной терапии на структурные изменения в печени необходимо судить как минимум через 6 мес после проведенного лечения, однако полученные данные свидетельствуют о положительной динамике показателей стеатоза и фиброза печени.

Анализ динамики показателей суставного синдрома показал, что при выписке в основной группе, в отличие от груп-

Таблица 3

**Динамика показателей суставного синдрома у больных сравниваемых групп**

Показатель	Основная группа, n=30			Группа сравнения, n=29		
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>
Оценка боли по ВАШ, мм	48,9±3,5	38,2±1,5*..	24,1±0,5*..	47,6±4,2	39,0±5,2	31,2±1,5
Суммарный индекс WOMAC, мм	899,1±85,6	594,1±93,1*..	534,2±43,1*..	882,6±55,6	794,1±78,5	678,2±89,7

Примечание: \* – p<0,05 – в каждой группе по сравнению с началом лечения; \* – p<0,05 – достоверность различий показателей между группами.

Таблица 4

**Динамика показателей шкалы Лекена в процессе лечения больных с гонартрозом, баллы**

Показатели	Основная группа, n=30		Группа сравнения, n=29	
	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>
Выраженность боли и дискомфорт	3,9±1,1	1,9±0,5*..	4,1±1,3	3,4±0,4
Двигательная активность	2,4±0,9	1,2±0,5	1,7±0,7	1,3±0,9
Повседневная активность	2,6±0,5	1,4±0,7	2,6±0,5	2,4±0,7
Общая сумма баллов	8,9 ±1,2	4,5±0,6*..	8,4±1,1	7,1±0,8

Примечание: \* – p<0,05 – в каждой группе по сравнению с началом лечения; \* – p<0,05 – достоверность различий показателей между группами.

пы сравнения, наблюдался достоверный регресс болевого синдрома уже к окончанию лечения в стационаре, что подтверждали результаты его оценок по ВАШ (табл. 3).

Суммарный индекс WOMAC изменялся аналогично показателям боли. При сравнении групп отмечено более быстрое улучшение показателей суммарного индекса WOMAC у пациентов основной группы, когда уже к окончанию стационарного лечения различия между группами были достоверны ( $p < 0,05$ ).

Оценка состояния больных с гонартрозом по шкале Лекена при выписке выявила достоверную положительную динамику в блоке «боль и дискомфорт» ( $p < 0,05$ ). Сумма баллов в блоках «двигательная активность» и «повседневная активность» изменялась незначительно ( $p > 0,05$ ), т.к. при госпитализации у пациентов с гонартрозом не было зарегистрировано серьезных нарушений функциональной активности (табл. 4).

### Аспекти безпеки застосування хондропротекторів у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки

**Л.Н. Бобро, А.В. Паровина**

Обстежено 59 пацієнтів із жировим гепатозом у поєднанні з гонартрозом. Усім пацієнтам рекомендована традиційна для неалкогольної жирової хвороби печінки терапія, додатково хворим основної групи був призначений алфлутоп. При застосуванні алфлутопу в комплексному лікуванні негативного впливу на структурно-функціональні показники печінки не виявлено. Також у пацієнтів основної групи була відзначена достовірна позитивна динаміка у блоці «біль і дискомфорт» ( $p < 0,05$ ) при оцінюванні суглобового синдрому за шкалою Лекена.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, остеоартроз, хондропротектори, безпека.

Оценивание всех показателей через 3 мес выявило сохранение эффекта последствие в основной группе пациентов, при этом все показатели достоверно отличались от показателей группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

Таким образом, при применении алфлутопа в комплексном лечении больных с НАЖБП отрицательного влияния на структурно-функциональные показатели печени не отмечено. При этом алфлутоп показал себя как эффективный антиартрозный препарат, позволяющий контролировать болевой синдром у больных с гонартрозом 1–2-й степени не менее 3 мес. Отсутствие гепатотоксичных эффектов при проведении исследования свидетельствует о целесообразности комплексной антиартрозной терапии с включением алфлутопа при лечении ОА у больных с признаками стеатоза печени.

### Aspects of safety of application of chondroprotectors for patients nonalcoholic fatty liver disease

**L.N. Bobro, A.V. Parovina**

59 patients with a fatty hepatosis in combination with the gonartrosis were examined. Therapy, traditional for nonalcoholic fatty liver disease, is recommended to all patients, for patients from the main group was appointed alflutop additionally. Negative influence on structural-functional indicators of a liver isn't revealed at application of alflutop in complex treatment. Significant positive trend was noted in the block «pain and discomfort» ( $p < 0,05$ ) in the evaluation of articular syndrome on a Lequesnes scale of patients from the main group.

**Key words:** alcoholic fatty liver disease, osteoarthritis, chondroprotectors, safety.

### Сведения об авторах

**Бобро Лилия Николаевна** – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел.: (057) 315-20-56. E-mail: bobro\_59@mail.ru

**Паровина Анна Владимировна** – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел.: (057) 733-81-07

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8–16.
2. Дроздов В.Н. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией / В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 125–128.
3. Денисова Л.Н. Ожирение и остеоартроз / Л.В. Денисова, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 48–51.
4. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич – К.: Морион, 2005. – 592 с.
5. Лукина Г.В. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике / Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5. – С. 64–67.
6. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы / И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 10–15.
7. Чичасова Н.В. Патогенетическое лечение остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium Medicum. – 2008. – № 2. – С. 14–19.
8. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium medicum. – 2005. – № 8. – С. 634–638.

Статья поступила в редакцию 27.02.2016