

УДК 616.36-002+616.379-008.64]:615.838

Роль есенціальних фосфоліпідів у комплексній терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на санаторно-курортному етапі реабілітації

Л.Ю. Мандрика

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна***Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу, есенціальні фосфоліпіди.

Стаття є фрагментом планової ндр вднзу «УМСА» на тему «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення в сполученні з іншими захворюваннями систем організму» (державний реєстраційний номер 0106U000964).

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є однією із найбільш актуальних проблем сучасної гепатології, що обумовлено значним зростанням його розповсюженості та показника захворюваності. Так, у США до 10% від загальної кількості хворих на хронічні гепатити, щорічно діагностовані, асоційовані із НАСГ; із ним також пов'язаний розвиток 30-40% невірусних цирозів. НАСГ у 5-8% випадків є причиною проведення трансплантації печінки у США та країнах Євросоюзу [22]. Зростання на 15% рівня захворюваності на хронічні дифузні захворювання печінки на Україні [13], враховуючи викладені вище дані про НАСГ, обумовлює необхідність оптимізації лікувальних комплексів з метою підвищення ефективності терапії.

Згідно з визначенням Е.М. Brunt [18, 19], неалкогольний стеатогепатит характеризують як поліетіологічний, дифузний, запальний та дисметаболічний процес, який триває понад 6 місяців і передбачає гістіолімфолейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок, гіперплазію перисинусоїдальних зірчастих клітин, жирову дистрофію гепатоцитів та фіброз зі збереженням архітектоники печінки.

Необхідно відмітити, що поширеність НАСГ у загальній популяції досягає 10-40%, тоді як у хворих на ЦД 2-го типу цей показник становить 70-90% [3].

Взаємозв'язок ЦД 2-го типу та НАСГ, у першу чергу, зумовлений особливостями патогенезу цих двох захворювань, де провідну роль відіграє синдром інсулінорезистентності (ІР). Синдром первинної ІР та супутньої системної гіперінсулінемії є пусковим фактором для розвитку як ЦД 2-го типу, так і НАСГ [3].

При ЦД розвивається первинний НАСГ, основними патогенетичними ланками розвитку якого при ЦД 2-го типу є ІР та дисліпопротеїнемія. Інсулін активує синтез вільних жирних кислот (ВЖК) та тригліцеридів (ТГ), знижує швидкість β-окислення ВЖК у печінці, що призводить до відкладення в печінці ТГ. Це спричиняє розвиток ІР та подальшого депонування жиру в печінці [1, 5, 6, 12, 14].

Існуюча модель патогенезу НАСГ – теорія «двох поштовхів» об'єднує відомі фактори ризику стеатогепатиту. Надходження у печінку ВЖК та накопичення ТГ призводять до розвитку стеатозу – теорія «первинного поштовху». Під час цього процесу виникає реакція окислення ВЖК та утворюються продукти перекисного окислення ліпідів та реактивні форми кисню – оксидативний стрес – теорія «вторинного поштовху». Теорія «вторинного поштовху» несе відповідальність за розвиток стеатогепатиту та має найбільш важливе клінічне та прогностичне значення [10]. Подібність патогенезу ЦД 2-го типу і НАСГ, що базується на ІР, дозволяє розглядати НАСГ як один із компонентів метаболічного синдрому [3].

Клінічно НАСГ характеризується мало- або безсимптомним перебігом. Звертають на себе увагу неспецифічні клінічні симптоми: загальна слабкість, швидка втомлюваність, відчуття дискомфорту або болю

у верхньому правому квадранті живота. Для більшості пацієнтів характерним є помірне збільшення печінки, яка може бути чутливою при пальпації. У 75 % випадків спостерігається гепатомегалія. При проведенні біохімічного аналізу крові виявляють помірне підвищення активності АлАТ, АсАТ (у 2–3 рази понад норму) у поєднанні з незначним підвищенням активності лужної фосфатази (ЛФ). Часто виявляють порушення ліпідного спектра крові; при цьому гіпербілірубінемія, зниження протромбінового індекса та рівня альбуміну зустрічаються рідко [8, 14, 15]. Жирову дистрофію печінки чітко діагностують за допомогою УЗД та комп'ютерної томографії печінки.

Жировий гепатоз є зворотною патологією, якщо усунути причину, що зумовила його розвиток, та провести необхідну медикаментозну корекцію цього стану. Сучасні підходи до лікування хворих на НАСГ спрямовані на усунення чи ослаблення етіологічних факторів, корекцію гіперліпідемії та гіперглікемії. Фармакотерапія НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу включає призначення препаратів урсодезоксихолевої кислоти, статинів, амінокислотних засобів, лактулози з метою усунення ендотоксемії, антиоксидантів [11]. Необхідна адекватна корекція гіперглікемії, з наданням переваги препаратам із групи бігуанідів та глітазонів.

Враховуючи патогенез НАСГ, актуальним є застосування препаратів, що містять есенціальні фосфоліпіди, які виступають основними елементами у структурі оболонки клітинних органел печінки та нормалізують метаболізм ліпідів, білків. Слід відмітити, що поліпрагмазія, можливі побічні ефекти фармакологічних препаратів, необхідність довготривалого прийому цукрознижуючих засобів та інших медикаментів, алергізація організму стимулюють пошук нових методів лікування у сфері немедикаментозних засобів впливу із використанням природних та преформованих фізичних факторів.

Метою роботи було вивчення впливу есенціальних фосфоліпідів у складі комплексного лікування на функціональний стан печінки у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи

На базі санаторію «Березовий гай» курорту «Миргород» було обстежено 85 пацієнтів із НАСГ та ЦД 2-го типу, середній вік яких становив $55,21 \pm 0,94$; $6,59$ ($M \pm SEM, SD$), де M – середня, SEM – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення. Співвідношення кількості жінок та чоловіків склало 53% та 47% (45 та 40 хворих відповідно). Середня тривалість ЦД 2-го типу склала $7,19 \pm 0,59$; $5,24$. На момент дослідження у всіх пацієнтів досягнуто субкомпенсації або компенсації вуглеводного обміну. Усі хворі до початку дослідження отримували комбіновану цукрознижуючу терапію не менше 3-х років. Крім того, пацієнти не приймали гепатопротектори останні 6 місяців. Контрольна група включала 20 практично здорових осіб.

НАСГ діагностовано на основі: анамнезу хвороби, виключення зловживання алкоголем, об'єктивного обстеження хворих (антропометричні дані, гепато- та спленомегалія, болючість при пальпації ділянки правого підребер'я та ін.); лабораторних даних (біохімічного аналізу крові – активність АлАТ, АсАТ, ЛФ, рівні загального білку, білірубіну, показники тимолової проби, коагулограми, ліпідного спектру), вивчення стану вуглеводного обміну (рівні глікемії натще та постпрандіальної, глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду, інсуліну, дослідження також включало визначення глікемічного профілю протягом 72 годин монітором *cgms mmt-71002w medtronik miniMed*); негативних результатів скринінгового вірусологічного дослідження крові на маркери вірусних гепатитів шляхом імуноферментного аналізу; ультразвукового дослідження печінки; даних реовазографії печінки.

Хворі на НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу були розподілені на дві групи: I-а група – 40 чоловік та II-га група – 45. Лікування усіх пацієнтів було комплексним: санаторний режим; дієтотерапія (стіл №9, із урахуванням столу №5); адекватна корекція глікемії пероральними цукрознижуючими препаратами (бігуанідами, тiazолідиндіонами, похідними сульфонілсечовини), за потреби – інсулінотерапія; прийом миргородської мінеральної води (залежно від секреторної функції шлунка 3–4 мл на 1 кг належної ваги хворого); гідропатичні процедури, торфогрязелікування, магнітолазероультразвукова терапія. Крім цього, хворі II-ої групи отримували есенціале Н комбіновано (внутрішньовенно струминно на аутокрові в дозі 500 мг (10 мл) №10 з одночасним прийомом препарату есенціале форте Н перорально по 2 капсули 3 рази на добу (1800 мг/добу). Повторне обстеження хворих та оцінка результатів лікування проводилися на 21-ий день перебування в санаторії, що зумовлено тривалістю санаторно-курортного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

При первинному обстеженні пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу суттєвої різниці між показниками об'єктивного дослідження, результатами лабораторних даних обох досліджуваних груп не виявлено. Так, загальну слабкість та швидку втомлюваність відмічали 78 (91,7%) досліджуваних, відчуття дискомфорту чи біль у правому верхньому квадранті живота турбували 75 (88,2%) пацієнтів, ознаки диспепсії відмічали 68 (80%) хворих. Після проведення об'єктивного обстеження болючість при пальпації у ділянці правого підребер'я виявлено у 70 (82,3%), а збільшення розмірів печінки – у 79 (92,4%) досліджуваних. Діагностовано зміни лабораторних показників: підвищення активності АлАТ у 76 (89,4%) хворих, АсАТ – 68 (80%), тимолової проби – 59 (69,4%), ЛФ – 66 (77,6%), загального холестерину – 65 (76,4%), β -ЛП – 77 (90,5%); ТГ – 69 (81,1%); підвищення рівня загального білірубіну – 34 (40%), гіперглікемія натще – 74

(87,05%) та постпрандіальна – 83 (97,6%); збільшення розмірів печінки та підвищення ехогенності (за даними ультрасонографії) спостерігали у 82 (96,4%) пацієнтів; порушення регіонарного кровотоку (за даними реовазографії печінки) – у 80 (94,1%) досліджуваних хворих.

Після проведеного лікування різниця між показниками об'єктивного та додаткових методів дослідження хворих I-ої та II-ої груп була достовірною. Так, скарги на загальну слабкість та швидку втомлюваність висловлювали 17 (42,5%) чоловік із I-ої групи і 6 (13,3%) із II-ої, дискомфорт чи біль у правому верхньому квадранті живота залишилися у 14 (35%) пацієнтів із I-ої та лише у 5 (11,1%) – із II-ої груп, диспепсія турбувала 3 (7,5%) хворих із I-ої та жодного із II-ої груп, збільшення розмірів печінки та її болючість при пальпації відмічено у 18 (45%) та 7 (15,5%) відповідно. Активність амінотрансфераз у хворих I-ої групи (АлАТ - $59,4 \pm 4,03$ МО/л, АсАТ - $46,6 \pm 3,3$ МО/л) була достовірно вищою, ніж у пацієнтів II-ої (АлАТ - $49,4 \pm 3,08$ МО/л, АсАТ - $35,89 \pm 2,9$ МО/л), що свідчило про більшу вираженість цитолітичного синдрому у хворих I-ої групи. Аналогічні результати одержані відносно синдрому холестазу. Так, активність ЛФ та рівень загального білірубину у досліджуваних I-ої групи були достовірно ($p < 0,05$) вищими, ніж II-ої: ЛФ - $296,16 \pm 9,9$ та $227,8 \pm 9,6$ МО/л, загальний білірубін - $19,3 \pm 0,9$ та $15,9 \pm 1,8$ мкмоль/л відповідно. Вираженість імунзапального синдрому, що характеризується рівнем тимолової проби, була нижчою у пацієнтів II-ої групи ($4,55 \pm 0,6$ од SH, на відміну від I-ої – $6,03 \pm 0,85$ од SH). Покращення показників ліпідного обміну спостерігалося у обох групах досліджуваних хворих, але у пацієнтів II-ої групи воно було достовірно ($p < 0,05$) більш вираженим: загальний холестерин - $6,15 \pm 1,1$ та $5,7 \pm 0,88$ ммоль/л, ТГ - $1,99 \pm 0,11$ та $1,7 \pm 0,19$ ммоль/л, β -ЛП - $65,5 \pm 4,0$ та $65,5 \pm 4,0$ у.о. відповідно. Покращення вуглеводного обміну, вірогідно, як прояв зниження інсулінорезистентності, відмічалось у обох групах різною мірою вираженості (див. табл.1).

Табл. 1

Порівняння лабораторних показників у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу в динаміці лікування (M \pm SEM)

Показники	Контрольна група (n=20)	I група (n=40)		II група (n=45)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АлАТ, МО/л	21,7 \pm 3,07	69,5 \pm 4,9*	59,4 \pm 4,03**	71,3 \pm 5,02*	49,4 \pm 3,08** \checkmark
АсАТ, МО/л	17,3 \pm 2,1	56,1 \pm 4,6*	46,6 \pm 3,3**	54,3 \pm 3,02*	35,89 \pm 2,9** \checkmark
ЛФ, МО/л	142,6 \pm 7,8	355,4 \pm 10,8*	296,16 \pm 9,9**	357,6 \pm 11,5*	227,8 \pm 9,6** \checkmark
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,09 \pm 1,06	24,9 \pm 1,7*	19,3 \pm 0,9**	25,11 \pm 2,01*	15,9 \pm 1,8** \checkmark
Тимолова проба, од SH	1,9 \pm 0,7	7,3 \pm 0,8*	6,03 \pm 0,85**	6,02 \pm 0,9*	4,55 \pm 0,6** \checkmark
Холестерин загальний, ммоль/л	4,02 \pm 1,1	8,0 \pm 0,9*	6,15 \pm 1,1**	7,9 \pm 1,3*	5,7 \pm 0,88** \checkmark
ТГ, ммоль/л	1,45 \pm 0,29	2,99 \pm 0,3*	1,99 \pm 0,11**	2,91 \pm 0,2*	1,7 \pm 0,19** \checkmark
β -ЛП, у.о.	46,2 \pm 4,7	75,9 \pm 5,3*	65,5 \pm 4,0**	79,6 \pm 4,8*	65,5 \pm 4,0** \checkmark
Середній рівень глюкози натще, ммоль/л	4,3 \pm 0,27	7,3 \pm 1,3*	6,7 \pm 0,45**	7,7 \pm 1,6*	6,1 \pm 0,9** \checkmark
Середній рівень постпрандіальної глікемії, ммоль/л	5,1 \pm 0,21	9,3 \pm 2,2*	8,7 \pm 1,8**	9,6 \pm 2,1*	8,1 \pm 1,6** \checkmark

Примітка: статистична вірогідність на рівні $p < 0,05$: * - достовірні зміни показників до лікування та контрольної групи; ** - достовірні зміни показників у групах до та після лікування; \checkmark - достовірні зміни показників після лікування між I-ою та II-ою групами.

Отже, на фоні комплексного лікування хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2-го типу спостерігається покращення функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обмінів у обох групах досліджуваних хворих, але достовірно більш вираженим воно було у пацієнтів II-ої групи, які отримували есенціальні фосфоліпіди. Слід зазначити, що повної нормалізації біохімічних показників не відбулося, що зумовлено недостатньою тривалістю лікування і необхідністю призначення гепатопротекторів тривалим курсом (до 3-х місяців).

Висновки

1. Пацієнти із ЦД 2-го типу мають вищий ризик розвитку НАСГ, ніж у середньому в популяції.

2. Призначення препарату есенціальних фосфоліпідів (есенціале Н та есенціале форте Н) дозволяє покращити показники ліпідного та вуглеводного обмінів, активності печінкових ферментів у хворих на ЦД 2-го типу та НАСГ на санаторно-курортному етапі реабілітації. Однак, нормалізуючий ефект не спостерігається, враховуючи визначений термін санаторно-курортного лікування.

3. Пацієнтам із ЦД 2-го типу та НАСГ доцільно призначати курсами есенціале Н по 2 капсули 3 рази на день до 3-х місяців 2 рази на рік, враховуючи нормалізуючий ефект есенціальних фосфоліпідів на функціональний стан печінки.

4. Використання природних та преформованих фізичних факторів у комплексному лікуванні даної категорії хворих є пріоритетним напрямком у розробці нових алгоритмів лікування.

Література:

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 31-39.
2. Бородин Т.В., Бутко Я.О., Омеляненко З.П., Чернова Т.М. Обрунтування доцільного вибору вітчизняного гепатопротектора // Вісник фармації. — 2004. — № 4. — С. 68-71.
3. Браценкова А.В., Мехтєв С.Н., Григєвич В.Б., Кравчук Ю.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы прогрессирования и критерии выбора терапии больных сахарным диабетом 2-го типа // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. — № 1. — С. 3-10.
4. Дегтярева П.П., Скрипник П.Н., Невоит А.В. Детоксическая и белково-синтетическая функции печени: сравнительный анализ влияния гепатопротекторов различного механизма действия // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 1. — С. 75-76.
5. Кузнецова Е.А., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2006. — Т. 16, № 6. — С. 8-11.
6. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 35-39.
7. Павлов Ч., Бакулин П. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // Врач. — 2007. — № 10. — С. 24-28.
8. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 65-78.
9. Подьмова С.А. Болезни печени. Руководство для врачей. — 4-е издание. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
10. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потлюженко М.М. Неалкогольний стеатогепатит // Клінічна гепатологія. — Полтава: Дивосвіт, 2007. — С. 135-140.
11. Степанов Ю.М., Филитова А.Ю. Неалкогольный стеатогепатит: современные аспекты диагностики, клиники, лечения // Гастроэнтерология: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2004. — Вып. 35. — С. 409-424.
12. Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: сучасний погляд на проблему // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009. — № 2(20). — С. 38-42.
13. Філіппов Ю.О., Шмігель З.М. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби // Гастроентерология: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2003. — Вып. 34. — С. 3-12.
14. Хворостинка В.Н., Янкевич А.А., Журавлева А.К. Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2008. — № 6(18). — С. 72-76.
15. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // Клин. медицина. — 2004. — № 7. — С. 9-15.
16. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. — 2005. — Vol. 172, № 7. — P. 899-905.
17. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 1221-1231.
18. Brunt E. Histological grading and staging for nonalcoholic steatohepatitis // Falk Symposium. Steatohepatitis: Abstract. — 2000. — P. 14-15.
19. Brunt E. Non-alcoholic steatohepatitis: definition and pathology // Sem. Liv. Dis. — 2001. — Vol. 21. — P. 3-16.
20. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 91-100.
21. Ludwig J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434-438.
22. Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E. Nonalcoholic steatohepatitis: clinico-pathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41. — P. 172-179.
23. Ratzin V., Giral P., Charlotte F. et al. Liver fibrosis in overweight patients // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 1117-1123.
24. Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46, № 6. — P. 1133-1142.
25. Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the pilot thickens // Diabet. Med. — 2007. — Vol. 24, № 1. — P. 1-6.

Роль есенціальних фосфоліпідів в комплексній терапії больних неалкогольним стеатогепатитом в сочетанні с сахарним діабетом 2-го типу на санаторно-курортном етапі реабілітації

Л.Ю. Мандрыка

Целью работы было изучение влияния эссенциальных фосфолипидов в составе комплексного лечения на функциональное состояние печени у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. На базе санатория «Березовый гай» курорта «Миргород» было обследовано 85 пациентов с НАСГ в сочетании с СД 2-го типа. Согласно результатам исследования, назначение препарата эсенциале Н и эсенциале форте Н позволило улучшить показатели углеводного и липидного обменов, активности печеночных ферментов у больных НАСГ в сочетании с СД 2-го типа на санаторно-курортном этапе реабилитации. Следует отметить, что нормализация биохимических показателей функционального состояния печени достигнута удалось, учитывая определенный срок санаторно-курортного лечения. Доказана

целесообразность включения в лечебные комплексы данной категории больных препарата эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза в день до 3-х месяцев 2 раза в год, учитывая нормализующий эффект эссенциальных фосфолипидов на функциональное состояние печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2-го типа, эссенциальные фосфолипиды.

The role of essential phospholipids in the complex treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with diabetes mellitus of the second type at a health resort stage of rehabilitation

L.Y. Mandryka

The purpose of this research was to examine the influence of essential phospholipids in the complex treatment on the functional state of the liver in patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with diabetes mellitus of the second type. On the basis of the health resort «Mirgorod» were examined 85 patients of this category. According to a study, destination of the drug essentielle N and essentielle forte N allowed to improve carbohydrate and lipid metabolism, the activity of liver enzymes in patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with diabetes mellitus of the second type at the resort stage of rehabilitation. It should be noted, that normalization of biochemical parameters of liver function failed to achieve, given a fixed term of sanatorium treatment. The expediency of inclusion in medical complexes of the given category of patients of a preparation essentielle forte N on 2 capsules 3 times a day about 3 months 2 times a year for the purpose of normalising effect of essential phospholipids on a functional condition of a liver.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus of the second type, essential phospholipids.