

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ, РАЗВИВАЮЩЕМСЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ЭПИФАМИНОМ

С. С. Попов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Поступила в редакцию 03.02.2014г.

Аннотация. Применение эпифамина на фоне базисной терапии при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся при сахарном диабете 2 типа, обеспечивает более высокую клиническую эффективность, связанную с более значительным гепатопротекторным, антиокислительным и липотропным действием по сравнению со стандартным лечением.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, стеатогепатит, клинические признаки, лабораторные показатели, эпифамин.

Abstract. Epifamin application on the background of the basic therapy at non-alcoholic steatohepatitis, developing at type 2 diabetes mellitus, is provided a more higher clinical efficacy connected with a more significant hepatoprotective, antioxidant, lipotropic activity in comparison with standard treatment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, steatohepatitis, clinical symptoms, laboratory parameters, epifamin.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуется воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Выделяют первичный и вторичный НАСГ. Первичный НАСГ чаще всего развивается у лиц с ожирением, сопровождающемся нарушениями углеводного и липидного обмена [1]. Как известно, для сахарного диабета 2 типа (СД2) характерна резистентность к инсулину в сочетании с его высоким уровнем в крови. Данный гормон активирует синтез свободных жирных кислот, снижает скорость их окисления в печени, что ведет к накоплению этих метаболитов в гепатоцитах [2, 3]. Для жировой дистрофии печени характерно развитие воспалительно-некротических и фибротических изменений, которые неотъемлемо связаны с нарушением процессов пероксидного окисления липидов. Клинические признаки при НАСГ часто не проявляются, также нет четких стандартов в лечении данного заболевания [4, 5]. В настоящее время в терапии НАСГ наиболее часто применяются препараты силимарина и эссенциальных фосфолипидов. Силимарин препятствует ткане-

вому воспалению путем ингибирования миграции нейтрофилов, купферовских клеток, синтеза лейкотриенов и образования простагландинов, а также оказывает мембраностабилизирующее действие [6]. Эссенциальные фосфолипиды, в свою очередь, обладают мембраностабилизирующим и гепатопротективным действием за счет непосредственного встраивания их молекул в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран [7].

Для регуляции интенсивности свободнорадикальных процессов применяются различные препараты, обладающие антиоксидантным действием. Имеются данные об антиоксидантных свойствах гормона эпифиза и экстрапинеальных тканей – мелатонина [8]. В связи с этим приобретает актуальность исследование антиоксидантной активности эпифамина. Препарат эпифамин – пептидный биорегулятор, тропный к эпифизарной области, он относится к классу цитомединов, способных обеспечивать коррекцию содержания мелатонина в организме. Эти пептиды не только участвуют в регуляции эндокринного баланса, увеличивают синтез и секрецию мела-

тонина, но и оказывают положительное действие на иммунную систему, нормализуют жировой и углеводный обмен [9].

Таким образом, целью работы явилась оценка клинической эффективности лечения и анализ биохимических параметров крови у больных с НАСГ, развивающимся на фоне СД 2, при проведении базисной и комбинированной терапии с эпифамином.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В клиническое исследование было включено 61 человек с НАСГ, развившимся на фоне СД2. Среди них 20 мужчин (32.8%) и 41 женщина (67.2%). Возраст больных составлял от 21 до 75 лет: средний возраст – 44.1±6.1 года. Все пациенты были больны СД2. Средняя продолжительность заболевания СД2 составляла 3.3±8.7 года. Диагноз неалкогольного стеатогепатита был поставлен на основании клинических признаков заболевания, биохимического исследования крови, данных ультразвукового исследования печени. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались следующие: ожирение – 61 больной (100%), гипертоническая болезнь – 53 больных (86.8%), хроническая сердечная недостаточность – 38 больных (62.3%), хронический гастрит – 30 больных (49.2%).

Критериями исключения из исследования являлись: вирусные гепатиты, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Контрольную группу составили 65 практически здоровых лиц с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови. Больные были разделены на 2 группы. Первая группа пациентов (33 человека) находилась на базисном лечении: сахароснижающая терапия (таблетированные препараты сульфонилмочевины и бигуаниды), витамины – В₁, В₆, В₁₂ (5% растворы по 1 мл внутримышечно 1 раз в день), гепатопротекторы: карсил (эквивалент силимарина, 35 мг) по 2 таблетки 3 раза в день во время еды, эссливер форте (эссенциальные фосфолипиды, 300 мг) по 2 таблетки 3 раза в день, антигипертензивная терапия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл 10 мг) по 1 таблетки 1 раз в день, в течение 10 дней. Вторая группа пациентов (28 человек) дополнительно к базисной терапии получала эпифамин (ООО «Клиника Института биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Россия; удостоверение качества и безопасно-

сти №103, регистрационное удостоверение № 004471.P.643.04.2003, биологически активная добавка) по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 10-15 минут до еды в течение 10 дней.

В ходе клинического исследования использовали сыворотку крови больных, находящихся на лечении в стационаре. Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Измерения артериального давления, регистрацию ЭКГ, определение размеров и относительной толщины сердца, оценку пульса, пальпацию печени осуществляли стандартными методами [10]. Показатели общего анализа крови определяли на приборе «Coulter ACT diff». Стандартные параметры биохимического анализа крови определяли на приборе «Klima 15MC». При физикальном обследовании пациентов с НАСГ оценивали основные объективные признаки заболевания, а также психо-эмоциональное состояние пациентов. Размеры и структура печени исследовалась с помощью УЗИ на приборах «Aloka SSD-500» и «Sonos 1000». Работа одобрена этическим комитетом ВГМА им Н.Н. Бурденко.

Статистическая обработка материала включала в себя использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений (M), ошибки средних значений (m), t-критерия Стьюдента) и непараметрического теста Вилкоксона с использованием прикладных программ «STATISTICA 6.0». Достоверными считались различия при $p \leq 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

До проведения терапии у больных с НАСГ были выражены признаки, характерные для данной патологии (Таблица 1). После курса базисного лечения происходило улучшение общего состояния пациентов. Прием гепатопротекторов оказывал положительное влияние на клеточный метаболизм и регенерацию гепатоцитов [11]. Так, после базисной терапии болезненность в правом подреберье снижалась у 48.5 % пациентов. Очевидно, под действием гепатопротекторов и витаминотерпии происходило улучшение микроциркуляции и функциональной способности гепатоцитов, что в свою очередь приводило к уменьшению воспалительного процесса в печени. Такие клинические признаки, как гепатомегалия и спленомегалия не изменялись. Диспепсические расстройства исчезали у 33.3% больных, а иктеричность склер у 21.2%. После проведения ба-

зисной терапии НАСГ происходило улучшение психо-эмоционального состояния: общая утомляемость уменьшалась у 81.8%, нарушение сна у 78.7 % больных по сравнению с данными до лечения. Аппетит нормализовался у 24.2% больных. Таким образом, улучшение общего состояния при проведении базисной терапии у пациентов с НАСГ, развивающимся на фоне СД 2 типа, отмечалось у 55.9 % больных.

Таблица 1.

Изменение общего состояния больных с НАСГ, развивающимся на фоне СД 2 типа, после проведения базисного лечения.

Клинические симптомы	1-ая группа (n=33)	
	До лечения (%)	После лечения (%)
Объективные признаки		
Болезненность в правом подреберье	81.8	33.3
Диспепсия	48.5	15.2
Иктеричность склер	30.3	9.1
Гепатомегалия	93.9	93.9
Спленомегалия	24.2	24.2
Субъективные признаки		
Общая утомляемость	100	18.2
Снижение аппетита	39.4	15.2
Нарушение сна	96.9	18.2

Средние значения систолического АД при поступлении пациентов 1-й группы в стационар составили 159.1 мм рт. ст., диастолического АД – 91.9 мм рт. ст. После проведения базисной терапии наблюдалась тенденция к снижению среднего систолического АД до 138.9 мм рт. ст. Существенных изменений среднего значения диастолического АД не наблюдалось, его показатель составил в среднем 87.1 мм рт. ст. Число сердечных сокращений (ЧСС) до лечения составляло 87.2 удара в минуту, после базисного лечения 80.2 удара в минуту. Очевидно, что после применения антигипертензивной терапии, включенной в базисное лечение, происходили изменения данных показателей в сторону нормы.

У больных с НАСГ, получавших дополнительно к базисной терапии эпифамин, после окончания курса лечения наблюдалось более значительное улучшение общего состояния по сравнению с результатами стандартного лечения (Таблица 2). Так, общая утомляемость уменьшалась у 92.8 % пациентов, что выше, чем в 1-ой и группе больных. После проведения комбинированной терапии с эпифамином наблюдалось улучшение сна у

89.2 % больных. Очевидно, обладая антидепрессивным и снотворным эффектом, мелатонин, входящий в состав препарата, позитивно влиял на астено-вегетативные расстройства [13]. Нормализация аппетита наблюдалась у 28.5%. Болезненность в правом подреберье уменьшалась у 53.5 % пациентов. Частота встречаемости гепатомегалии и спленомегалии после лечения также как и в 1-ой группе, не изменялась. Диспепсия уменьшалась у 35.7% пациентов, иктеричность склер – у 21.4% больных. Как показали результаты лечения, положительный клинический эффект при комбинированной терапии с эпифамином, проводимой при НАСГ, наблюдался у 62.1% больных, что выше, чем в первой группе пациентов.

Таблица 2.

Изменение общего состояния больных с НАСГ, развивающимся на фоне СД 2 типа, после комбинированного лечения с эпифамином.

Клинические симптомы	2-ая группа (n=28)	
	До лечения (%)	После лечения (%)
Объективные признаки		
Болезненность в правом подреберье	82.1	28.6
Диспепсия	46.4	10.7
Иктеричность склер	32.1	10.7
Гепатомегалия	92.9	92.9
Спленомегалия	28.6	28.6
Субъективные признаки		
Общая утомляемость	100	96.4
Снижение аппетита	39.2	10.7
Нарушение сна	96.4	7.2

Во второй группе больных с НАСГ средние значения систолического АД составляли 157.4 мм рт. ст., диастолического АД – 91.8 мм рт. ст. При проведении комбинированной терапии с эпифамином значительных отличий в изменении АД между группами больных не отмечалось. Так, после лечения с эпифамином средние значения систолического АД были 141.7 мм рт. ст., диастолического АД – 81.3 мм рт. ст. ЧСС до лечения составляло 87.8 удара в минуту, после базисного лечения – 76.8 удара в минуту. Вероятно, что изменения ЧСС могли быть связаны не только с применением антигипертензивной терапии, являющейся составной частью лечения, но и с влиянием мелатонина, уровень которого мог корректироваться под действием эпифамина. Положительное влияние мелатонина может быть связано с тем, что он обладает тормозным эффектом на ЦНС и,

по мнению некоторых авторов, способен оказывать кардиопротекторное действие [12].

По данным электрокардиографического исследования у больных первой и второй групп отмечались патологические изменения в миокарде: гипертрофия миокарда левых отделов сердца (64.3%), нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса и постинфарктный кардиосклероз (16.2%). Существенных изменений показателей электрокардиографического исследования у пациентов обеих групп после проведенного лечения не наблюдалось.

В первой группе пациентов, находящихся на стандартном лечении, включающем гепатопротекторы, происходило уменьшение уровня β -липопротеидов и холестерина в 1.2 и 1.3 ($p < 0.05$) раза соответственно (Таблица 3). Известно, что статины и силимарин, обладают положительным действием при дислипидемии [10]. Во второй группе больных после комбинированного лечения с эпифамином происходило уменьшение содержания β -липопротеидов в 1.5 раза ($p < 0.05$) и холестерина в 1.4 раза ($p < 0.05$) по сравнению

с результатами до лечения. Известно, что мелатонин, уровень которого корректируется при приеме эпифамина, уменьшает содержание липопротеидов низкой плотности, вызывает снижение индекса атерогенности, а также ингибирует действие оксида азота, занимающее ведущее место в патогенезе атеросклероза [13]. Концентрация уровня глюкозы натощак в крови пациентов первой группы после базисного лечения уменьшалась в 1.4 раза ($p < 0.05$), а после комбинированной терапии с эпифамином - в 1.7 раза ($p < 0.05$). Известно, что мелатонин увеличивает пролиферацию и неогенез β -клеток, улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает окислительный стресс [14].

Состояние функции печени у больных первой и второй групп до лечения по сравнению с контрольной группой характеризовалось возрастанием уровня активности АлАт в 1.7 ($p < 0.05$) и 1.6 ($p < 0.05$) раза соответственно по сравнению с верхней границей нормы (40 ЕД). Для уровня АсАт также было характерно увеличение: в 1-ой группе в 1.3 ($p < 0.05$) раза, во 2-ой группе в 1.2 ($p < 0.05$) раза по сравнению с верхней границей

Таблица 3.

Влияние комбинированной терапии с эпифамином на биохимические показатели крови у больных с НАСГ, развивающимся на фоне сахарного диабета 2 типа

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа	1-ая группа (базисное лечение; n=28)		2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=20)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глюкоза	ммоль/л	4.8 ± 0.8	11.7 ± 1.6	8.6 ± 1.7	11.2 ± 2.9	6.7 ± 0.9
Общий белок	г/л	65 — 85	74.9 ± 2.6	73.0 ± 1.4	71.3 ± 2.5	69.7 ± 3.1
Мочевина	ммоль/л	2.5 — 6.4	5.3 ± 1.5	5.6 ± 1.9	6.5 ± 1.6	6.3 ± 1.2
β -липопротеиды	ммоль/л	1,7 — 4,5	12.7 ± 2.1	10.3 ± 0.9	9.7 ± 2.5	6.7 ± 1.2
Холестерин	ммоль/л	4.1 ± 0.2	6.7 ± 2.1	5.3 ± 1.5	6.6 ± 2.3	4.9 ± 1.2
Креатинин	мкмоль/л	56 — 104	83.6 ± 10.5	71.7 ± 9.4	82.8 ± 12.1	76.5 ± 10.3
Протромбиновый индекс	%	80 — 110	93.6 ± 4.7	95.3 ± 3.3	90.8 ± 2.9	97.8 ± 3.9

Таблица 4.

Влияние комбинированной терапии с эпифамином на показатели функционирования печени в крови больных с НАСГ, развивающимся на фоне сахарного диабета 2 типа.

Показатель	Единицы измерения	Контрольная группа (норма)	1-ая группа (базисное лечение; n=28)		2-ая группа (комбинированная терапия с эпифамином; n=20)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АлАт	ЕД/л	0 — 40	68.2 ± 9.5	38.9 ± 8.4	64.4 ± 9.1	34.1 ± 6.9
АсАт	ЕД/л	0 — 40	49.9 ± 9.8	36.7 ± 7.1	46.5 ± 8.7	30.5 ± 8.6
Общий билирубин	мкмоль/л	9.6 ± 2.7	15.7 ± 6.0	11.8 ± 3.1	14.0 ± 2.5	11.1 ± 3.1
Тимоловая проба	Ед.	2.5 ± 0.4	3.8 ± 0.7	3.6 ± 0.4	3.9 ± 0.3	3.6 ± 0.4

нормы (40 ЕД). Данные биохимические показатели подтверждают, что у больных с НАСГ, развивающемся на фоне СД2, происходило нарушение метаболизма и повреждение гепатоцитов, что сопровождалось цитолизом клеток и выходом в кровь аминотрансфераз. После базисного лечения гепатопротекторами наблюдалось уменьшение активности АлАт и АсАт в 1.8 и 1.4 ($p < 0.05$) раза соответственно. После комбинированной терапии с эпифамином происходило снижение уровня АлАт и АсАт в среднем в 1.9 ($p < 0.05$) и 1,5 ($p < 0.05$) раза соответственно (Таблица 4).

Побочных эффектов при применении эпифамина на фоне базисной терапии НАСГ выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение комбинированной терапии, включающей эпифамин, у больных с НАСГ, развивающимся при СД 2 типа, оказывало благоприятное влияние на общее состояние пациентов, показатели биохимического анализа крови и печеночные пробы. Вероятно, за счет своей антиоксидантной активности мелатонин, уровень которого корректируется под действием данного препарата, усиливал гепатопротекторное, антиокислительное, липотропное действие базисного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Daryani N.E. Vitamin E in the treatment of Patients with NASH: Placebo – controlled Double – Blindstudy / Daryani N.E. et al. // GUT, Internat. Journal of Gastroenterol. and Hepatolog. 10 Th UEGW, Geneva. — 2002. — p.15.
2. Мансуров Х.Х. «Неалкогольный стеатогепатит» сравнительно новая нозология в гепатологии. / Х.Х. Мансуров //Проблемы ГАЭЛ. — 2001. — №. 1-2. — С. 4-9.
3. Brunt E. Histological grading and staging or Nonalcoholic steatohepatitis / E. Brunt //Falk Symposium Steatohepatitis. — 2000. — P. 14 -15.
4. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия / Буеверов А.О. // Практикующий врач. — 2002. — №1. — С. 36-38.
5. Bellentani S. Epidemiology and risk factors for fatty liver. / Bellentani S. et al. // Steatohepatitis (Kluwer Academic Publishers). — 2001. — Vol. 3. — P. 3-10.
6. Fraschini F. Pharmacology of silymarin. / F. Fraschini, G. Demartini, D. Esposti // Clin. Drug Invest. — 2002. — V.22, № 1. — p. 51-65.
7. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине/Е.А. Ушкалова // Фарматека. — 2003. — В. 73, №10. — С.10-15.
8. Попов С.С. Применение мелаксена на фоне базисного лечения при терапии хронического алкогольного гепатита в стадии обострения / С.С. Попов и др. // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — Т.20, №2 — С. 134-138.
9. Барабой В.А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина / В.А. Барабой // Украинский биохим. журн. — 2000. — № 73. — С. 5-11.
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Литтерра, 2011. — С. 49–58.
11. Pacchierotti C. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry/ C. Pacchierotti, S. Iapichino, L. Bossini // Front. Neuroendocrinol. — 2001. — V. 22 (1). — P. 18-32.
12. Tengattini S. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. / S. Tengattini, R.J. Reiter, D.X. Tan // J. Pineal Res. 2008. — V.44(1). — P. 16-25.
13. Osmar B.S. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis / Osmar B.S. // Circulation. — 1998. — V. 97. — pp. 2494-2498.
14. Коненков В.И. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения/В.И. Коненков, В.В. Климонтов, С.В. Мичурин // Сахарный диабет. — 2013. — № 2. — С. 11-16.

Попов Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; e-mail: popov-endo@mail.ru

Popov Sergei S. — candidate of medical sciences, associate professor of hospital therapy and endocrinology, Voronezh State Medical Academy of the name of N.N. Burdenko; e-mail: popov-endo@mail.ru