

Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом

В.Г. РАДЧЕНКО, П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, С.С. ЛЕДЕНЦОВА, А.В. МАНЬЯКОВ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования — определение частоты возникновения билиарного сладжа (БС) и оценка клинической эффективности препарата хофитол у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с БС на фоне метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование 72 больных НАСГ на фоне МС. БС выявлен у 52 (72,2%) пациентов, из которых сформированы 2 группы (основная и контрольная). Изучена эффективность препарата хофитол растительного происхождения, приготовленного из очищенного экстракта сока свежих листьев артишока, по 3 таблетки 3 раза в день в течение 1 мес.

Результаты. Установлено, что прием хофитола способствовал элиминации БС у 87% пациентов. На этом фоне наблюдались исчезновение болевого синдрома у 87% и диспепсических проявлений у 65,2% больных, нормализация содержания липидов и биохимических показателей активности процесса в печени. Побочные эффекты на фоне приема препарата не отмечены.

Заключение. Прием хофитола у больных НАСГ с БС позволяет в кратчайшие сроки облегчить общее состояние, устранить симптоматику заболеваний печени и билиарной системы и в значительной степени улучшить биохимические показатели крови и желчи.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, «билиарный сладж», хофитол.

Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome

V.G. RADCHENKO, P.V. SELIVERSTOV, S.S. LEDENTSOVA, A.V. MANYAKOV

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To determine the incidence of biliary sludge (BS) and to evaluate the clinical efficacy of Chophytol in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and BS in the presence of metabolic syndrome (MS).

Subjects and methods. Clinical laboratory examination was made in 72 patients with NASH in the presence of MS. BS was identified in 52 (72.2%) examinees who were divided in two (study and control) groups. The efficacy of Chophytol of plant origin, prepared from the purified extract of fresh artichoke (*Cynara scolymus*) leaf juice, which was used at a dose of 3 tablets thrice daily for a month, was evaluated.

Results. The use of Chophytol was established to promote BS elimination in 87% of the patients. This ceased pain syndrome in 87% and dyspeptic manifestations in 65.2% and normalized the levels of lipids and the biochemical indicators of liver process activity. No adverse drug reactions were seen.

Conclusion. Chophytol used in patients with NASH and BS may soon be possible to make general condition better, to alleviate the symptoms of diseases of the liver and biliary system, and to appreciably improve the biochemical indicators of blood and bile.

Keywords: metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, biliary sludge, Chophytol.

АлАТ — аланинаминотрансфераза
 АсАТ — аспартатаминотрансфераза
 БС — билиарный сладж
 ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза
 ГТТП — γ-глутамилтранспептидаза
 ЖП — желчный пузырь
 ИР — инсулинорезистентность
 КГ — контрольная группа
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
 ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
 МС — метаболический синдром

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
 НТГ — толерантность к глюкозе
 ОГ — основная группа
 ОХС — общий холестерин
 СО — сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктер Одди)
 СФЖП — сократительная функция желчного пузыря
 ТГ — триглицериды
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ХС — холестерин
 ЩФ — щелочная фосфатаза

Сведения об авторах:

Радченко Валерий Григорьевич — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней и нефрологии

Леденцова Светлана Сергеевна — ассистент каф. общей медицинской практики

Маньяков Александр Владимирович — аспирант каф. внутренних болезней и нефрологии

Контактная информация:

Селиверстов Павел Васильевич — к.м.н., доцент каф. внутренних болезней и нефрологии; тел.: +7(812)303-5000; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Метаболический синдром (МС) — комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов выделяют основные и дополнительные критерии МС. В качестве основного критерия рассматривают абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин), а дополнительными критериями являются:

- артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст.;
- уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л для мужчин или $< 1,2$ ммоль/л для женщин);
- уровень триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л;
- уровень глюкозы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — уровень глюкозы в плазме через 2 ч после приема 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Четко доказана взаимосвязь МС с органами желудочно-кишечного тракта. Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию синдрома и в то же время часто сами становятся его мишенями [1, 2]. Связь патологии печени и нарушения функции желчного пузыря (ЖП) является установленным фактом [1]. Так, у лиц с МС изменения в печени и билиарном тракте встречаются в 64 и 41,9% случаев соответственно [3—5]. У пациентов с МС имеется максимальный риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в частности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который регистрируется у 24% больных.

По статистике, у 50% пациентов с заболеваниями печени в качестве сопутствующей патологии наблюдается билиарный сладж (БС) [6, 7]. К БС относят неоднородность желчи, выявляемую при ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЖП, которая может быть в виде взвешенного осадка мелких частиц, расслоения желчи с образованием горизонтального уровня жидкость—жидкость, смещаемых или фиксированных к стенке пузыря образований сгустков экзогенной желчи [8].

Остается не решенным вопрос, является ли БС синдромом или отдельным заболеванием. Среди практически здоровых лиц его частота не превышает 1,5—5%. Химический состав сладжа непостоянен. Наиболее постоянными его компонентами являются кристаллы моногидрата холестерина (ХС), кальция билирубината и других солей кальция, муцин-гликопротеиновый гель и др. [9—11]. В то же время при НАСГ сладж оказывает существенное влияние на способность печени вырабатывать компоненты желчи. Причины формирования сладжа остаются не изучены. В качестве основных этапов формирования сладжа рассматриваются перенасыщение желчи ХС, снижение сократительной функции ЖП, нарушение равновесия между активностью пронуклеирующих* и антинуклеирующих факторов. Это многостадийный процесс, при котором происходят физико-химические сдвиги в составе желчи, приводящие к повышению ее литогенности и сни-

жению сократительной способности ЖП. В свою очередь формирующаяся при инсулинорезистентности (ИР) гиперсимпатикотония способствует нарушению двигательной функции пузыря и спазму сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди — СО).

Известно, что печени принадлежит основная роль в нарушении обмена липидов. В ней синтезируется около 80% ХС — предшественника кортикостероидов, половых гормонов, желчных кислот и витамина D. Накопление свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, повышенному потреблению гепатоцитами глюкозы, повышению резистентности тканей к инсулину и поддержанию гипергликемии. В условиях ИР печень переполняется липидами и начинает синтезировать большое количество липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), быстро модифицирующихся в ЛПНП, окисляющихся под действием свободных радикалов. В свою очередь дислипидотеинемия с 2—3-кратным увеличением концентрации ЛПНП и снижением содержания ЛПВП до 52—75% способствует формированию БС [12, 13].

В печени функционируют две ферментные системы: 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза), ответственная за синтез ХС, и 7 α -гидроксилаза, транспортирующая ХС в желчные кислоты. Повышение активности ГМГ-КоА-редуктазы или снижение активности 7 α -гидроксилазы приводят к перенасыщению крови и желчи ХС. При повышении активности ГМГ-КоА-редуктазы активность 7 α -гидроксилазы снижается. В обмене ХС задействованы также ядерные рецепторы гепатоцитов (PPARs и LXRrs), которые являются участниками всех важнейших функций печени. Так, LXRrs активируются метаболитами ХС и, по механизму обратной связи, обеспечивают регулирование его уровня в клетке [14].

При БС изменения функции печени характеризуются нарушением желчсекреторной и желчэксекреторной активности гепатоцитов, замедленным пассажем желчи по внутрипеченочным и внепеченочным желчным протокам. В то же время при НАСГ сладж оказывает существенное негативное влияние на способность печени вырабатывать компоненты желчи. Так, у лиц с избыточной массой тела и атеросклеротическими изменениями в сердечно-сосудистой системе в желчи наблюдается снижение содержания первичных (холевых) и увеличение вторичных (дезоксихолевых) кислот на фоне уменьшения количества гликоконъюгатов [12].

В норме желчь человека на 85—95% состоит из воды и на 5—15% из сухого остатка: соли желчных кислот, желчные пигменты — билирубин и биливердин, ХС, жирные кислоты, лецитин, муцин и др. ХС секретируется канальцевой мембраной желчных протоков печени в виде однослойных нерастворимых в воде фосфолипидных пузырьков, которые находятся в желчи в растворенном виде. В печеночной желчи, не насыщенной ХС, содержащей достаточное количество желчных кислот, пузырьки растворяются до липидных мицелл смешанного состава. Включения фосфолипидов в стенки мицелл способствует их росту. При высоком индексе насыщения мицелл ХС он не может весь транспортироваться в виде смешанных мицелл и его избыток транспортируется в пузырьках, которые агрегируются. В результате формируются крупные многослойные пузырьки, из которых осаждаются кри-

*Способствующих образованию в желчи микроскопических кристаллов моногидрата ХС и их постепенное увеличение. (Примеч. Ред.)

сталлы моногидрата ХС. Процесс агрегации и слияния пузырьков, а также факторы, влияющие на этот механизм и кристаллизацию, остаются до конца не изученными. Осаждение кристаллов моногидрата ХС из многослойных пузырьков является ключевым в образовании БС. Результаты биохимического исследования желчи при сладже свидетельствуют о снижении холатахолестеринового коэффициента и повышении индекса насыщения ХС (соотношение ХС, желчных кислот и фосфолипидов). Следовательно, основными звеньями патогенеза БС являются [12]:

- образование везикул с избыточным содержанием ХС;
- относительный дефицит желчных кислот при увеличении концентрации литогенных желчных кислот;
- ускоренная нуклеация перенасыщенной желчи из-за наличия определенных пронуклеирующих факторов (повышение концентрации кальция, меди, марганца, железа, магния, калия и др.);
- увеличение в желчи содержания сиаловых кислот и гексоз;
- высокий уровень накопления перекисей липидов;
- отсутствие фактора, ингибирующего нуклеацию;
- снижение сократительной способности ЖП.

При естественном течении БС в 8—20% случаев происходит формирование конкрементов в ЖП, а в 18—70% наблюдается его спонтанное исчезновение [12].

При УЗИ по характеру макроскопической картины выделяют 3 варианта БС [15]:

- 1) микролитиаз — взвесь мелких гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела, не дающих акустической тени (встречается почти в 70% случаев);
- 2) замазкообразная желчь — эхогетерогенная желчь со сгустками различной плотности, смещаемыми, не дающими акустической тени;
- 3) сочетание замазкообразной желчи с микролитами, которые могут быть как в составе сгустка желчи, так и в полости ЖП [16, 17].

В зависимости от состава БС выделяют следующие его разновидности:

- с преобладанием кристаллов ХС моногидрата в композиции с муцином;
- с преобладанием соединений кальция;
- с преобладанием гранул пигментов, содержащих билирубин.

Клинические проявления БС зависят от его варианта и состава. У $\frac{1}{3}$ больных с первым и вторым типами клинические проявления чаще отсутствуют. При третьем варианте практически во всех случаях отмечаются симптомы билиарной диспепсии [18]. БС в виде взвеси микролитов является более легкой клинической формой по сравнению с осадком в виде замазкообразной желчи [19, 20]. Персистенция сладжа возможна лишь в условиях билиарной дисфункции, чаще по гипокинетическому типу [7].

До настоящего времени не разработана единая тактика ведения и лечения больных с БС. Терапия, как правило, направлена на патогенетические звенья его формирования [18, 19]. Выбор тактики лечения определяется особенностями клинического течения и вариантами сладжа. Исходя из этого всех пациентов с БС по данным УЗИ можно разделить на 3 группы [20]:

1) не нуждающиеся в лечении, так как устранение причинного фактора приводит к его регрессу;

2) нуждающиеся в лечении, поскольку сладж без соответствующей терапии может прогрессировать в желчные конкременты с вовлечением в патологический процесс других органов;

3) нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны осложнения, обуславливающие необходимость неотложного хирургического вмешательства, с высоким риском развития тяжелых осложнений и смерти.

Как правило, лечение БС направлено на:

- лечение или устранение причины его возникновения;
- восстановление реологических свойств желчи;
- нормализацию моторики ЖП и СО для восстановления градиента давления и тока желчи по билиарному тракту;
- коррекцию кишечного микробиоценоза;
- лечение симптомов нарушенного пищеварения и всасывания.

Считается, что пациентам с БС без клинических проявлений медикаментозное лечение и наблюдения врача не требуются. В то же время установлено, что у пациентов даже с длительным, 6 лет и более бессимптомным течением БС, впоследствии формируются камни и возникают клинические проявления. Не случайно, на 3-м съезде гастроэнтерологов России в 2002 г. утверждена классификация ЖКБ, согласно которой БС рассматривается как первая или предкаменная стадия заболевания.

Показанием к консервативной терапии у пациентов без клинической симптоматики служит стойкое выявление сладжа при УЗИ на протяжении 3 мес. Пациентам, с впервые выявленным БС в форме взвешенных гиперэхогенных частиц, при наличии клинической симптоматики показаны диетотерапия и наблюдение в динамике с повторным УЗИ через 3 мес. В дальнейшем в случае сохранения сладжа, помимо диетотерапии, следует добавить медикаментозное лечение. Больным с БС в форме эхогетерогенной желчи с наличием сгустков и замазкообразной желчи вне зависимости от клинических проявлений необходимо проведение консервативной терапии.

В качестве базисной терапии используются препараты желчных кислот, в частности урсодеооксиголевой кислоты (урсофальк), в дозе 10—15 мг на 1 кг массы тела однократно на ночь в течение 1—3 мес [21—23]. Для купирования болевого синдрома используются релаксанты гладкой мускулатуры (M_1 -, M_2 - и M_3 -холиноблокаторы), миотропные спазмолитики прямого действия и холинолитики (атропин, платифиллин, бускопан) [24, 25].

При развитии сладжа на фоне НАСГ, для коррекции нарушений структуры и функции печени в настоящее время предложено множество лекарственных препаратов, большинство которых объединены в группу гепатопротекторов. Среди них выделяют органопрепараты животного происхождения, препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, препараты преимущественно детоксицирующего действия, препараты растительного происхождения, содержащие флавоноиды расторопши или артишока — хофитол и др. [26].

Хофитол — препарат растительного происхождения, приготовленный из очищенного экстракта сока свежих листьев артишока. Препарат выпускается в виде таблеток

и раствора для приема внутрь. Основными действующими веществами экстракта являются кафеоловая и хинная кислоты, биофлавоноиды, секвитерпенлактон, инулин, ферменты. Экстракт артишока включает широкий спектр витаминов, макро- и микроэлементов. Основные механизмы действия хофитола, позволяющие использовать его в гастроэнтерологии, сводятся к стимуляции холереза, способствующего нормализации обмена ХС, поскольку усиливается его использование в синтезе желчных кислот и холекинеза. Доказано, что препарат оказывает протективный эффект на печеночную клетку, усиливает синтез белка, детоксикационную функцию печени, повышает сократительную способность ЖП.

Цель нашей работы состояла в определении частоты возникновения БС и оценке клинической эффективности препарата хофитол у больных НАСГ с БС на фоне МС.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе изучали частоту возникновения БС и устанавливали его тип у пациентов с НАСГ на фоне МС. На втором этапе оценивали эффективность влияния препарата хофитол на течение БС. При этом больным повторно, через 4 мес проводили УЗИ для выявления БС. МС верифицировали с учетом возраста (старше 40 лет), умеренной артериальной гипертензии, индекса массы тела более 25 кг/м², гипертриглицеридемии и низкого содержания ЛПВП. НАСГ диагностировали на основании исключения заболеваний печени иной этиологии (вирусные, аутоиммунные, алкогольные, лекарственные и пр.), а также УЗИ («затухание» эхо-сигнала в дистальных отделах ткани печени) и гистологического исследования (крупнокапельная жировая и баллонная дистрофия гепатоцитов, двуядерные гепатоциты, накопление в гепатоцитах липофусцина, умеренная лобулярная и портальная инфильтрация, наличие перигепатоцеллюлярного и перипортального фиброза).

На первом этапе в исследование включили 72 больных МС с НАСГ (32 (44,4%) мужчины и 40 (55,6%) женщин), средний возраст которых составил 47,3±11,4 года. В план обследования больных входили сбор анамнеза, данных объективных и лабораторных исследований (биохимический анализ крови и липидный спектр), УЗИ органов брюшной полости, включая сократительную функцию желчного пузыря (СФЖП). Критерием оценки СФЖП считали показатели коэффициента сокращения (КС), рассчитываемого по формуле $КС = \frac{\text{объем эвакуированной желчи}}{\text{начальный объем желчи}} \cdot 100\%$, в норме он равен 50–75%. Для определения типа дислипидемии использовали классификацию Фредериксона. При УЗИ органов брюшной полости оценивали наличие, тип сладжа и его элиминацию.

На первом этапе исследования БС выявлен у 52 (72,2%) больных. Изменение в ЖП характеризовалось утолщением и неравномерным увеличением плотности его стенки у 25 (48,1%) пациентов, снижением сократительной функции желчного пузыря (СФЖП), менее 40%, повышением плотности пузырной желчи в виде взвеси эхогенной желчи, мелких гиперэхогенных частиц и наличием сгустков различной плотности, смещаемых при изменении положения тела, не дающих акустической тени, а также сочетанием замазкообразной желчи с микролитами.

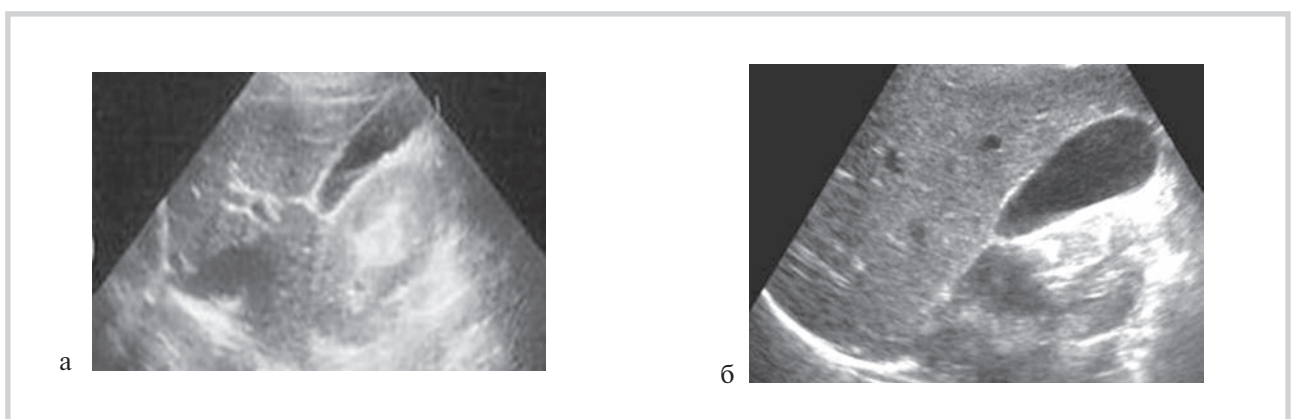
На втором этапе, через 4 мес, с целью определения возможной элиминации сладжа всем больным с БС проведено повторное УЗИ, при котором сладж обнаружен у 44. В дальнейшем пациентов с НАСГ и БС рандомизировали на 2 группы: основную (ОГ) и контрольную (КГ). В ОГ вошли 23 пациента, в КГ—21. Все больные ОГ и КГ на фоне диеты №5 с уменьшенным содержанием животных жиров и обогащенной липотропными веществами получали гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). Больные ОГ на амбулаторном этапе лечения дополнительно получали хофитол по 3 таблетки 3 раза в день в течение 1 мес.

Результаты и обсуждение

При осмотре у 36,4% больных с БС до лечения преобладали боли в правом подреберье, ощущение дискомфорта и тяжести. У 20,5% пациентов наблюдалась постоянная ноющая боль в правом подреберье и эпигастральной области. Из диспепсических явлений наиболее частыми были горечь во рту по утрам (79,6%) и тошнота (38,6%). При пальпаторном исследовании преобладала локализация боли в точке проекции ЖП.

УЗИ ЖП выявило гипермоторную дискинезию у 11,4%, гипомоторную дискинезию у 88,6% пациентов. Преобладающим вариантом БС у обследуемых лиц являлась взвесь микролитов, мелких гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела, не дающих акустической тени, которая выявлялась в 79,6% случаев (см. рисунок, а).

По данным исследования липидного состава крови наиболее часто встречались 2а и 2б типы дислипидемии. Данные биохимического исследования крови пациентов обеих групп до начала лечения оказались схожими (табл. 1). Средние показатели активности трансаминаз отражены в табл. 2. Динамика изменений биохимических показателей крови после курса лечения хофитолом в ОГ больных была следующей: уровень ОХС снизился в сред-



Динамика БС у больных НАСГ на фоне терапии хофитолом по данным УЗИ: а — до лечения; б — через 1 мес после лечения.

нем до $5,516 \pm 0,091$ ммоль/л ($p < 0,05$), ЛПНП до $2,810 \pm 0,102$ ммоль/л ($p < 0,05$), ТГ до $1,956 \pm 0,015$ ммоль/л ($p < 0,05$), ЛПВП соответствовал $1,560 \pm 0,019$ ммоль/л, ($p < 0,05$) (см. табл. 1); активность АлАТ снизилась до $32,4 \pm 6,0$ ед/л ($p < 0,05$), АсАТ до $35,4 \pm 3,80$ ед/л ($p < 0,05$), ГГТП до $146,5 \pm 25,2$ ед/л ($p < 0,05$), уровень прямого билирубина до $20,0 \pm 7,1$ мкмоль/л ($p < 0,05$), ЩФ до $64,4 \pm 15,212$ ед/л, ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Через месяц лечения у больных КГ отмечалась минимальная динамика лабораторных показателей (см. табл. 1), при этом снижение активности трансаминаз, ГГТП, прямого билирубина и ЩФ отмечалось в значительно меньшей степени, чем в ОГ (см. табл. 2).

Критериями оценки эффективности лечения мы также считали купирование болевого синдрома и устранение диспепсических явлений и результаты УЗИ в динамике. В ОГ на фоне терапии с использованием хофитола болевой синдром и тяжесть в правом подреберье полностью исчезли у 20 (87%) пациентов, отметили уменьшение интенсивности болей; горечь во рту перестала беспокоить 15 (65,2%) пациентов, тошнота исчезла у 22 (95,7%). В КГ исчезли боли и тяжесть в правом подреберье у 10 (47,6%) пациентов, горечь во рту — у 8 (38,1%), тошнота — у 6 (28,6%), у 8 (38,1%) сохранились жалобы на горечь во рту и тошноту.

В ОГ до лечения СФЖП составила 39%, через 1 мес после лечения среднее — 57%. Во КГ среднее значение до лечения 38%, после лечения — 44%.

Результаты УЗИ ЖП у пациентов в ОГ свидетельствовали, что БС не определялся у 20 (87%) больных. При этом гипермоторная дискинезия наблюдалась у 8,7% больных, гипомоторная дискинезия — у 38,6%; на 25% нормализовалась плотность стенки ЖП, а его сократимость увеличилась до 55%. Кроме того, уменьшилась плотность содержимого ЖП, что характеризовалось отсутствием гиперэхогенных частиц и эхо неоднородной желчи (см. рисунок, б). В КГ БС определялся у 19 (90,5%) больных и лишь у 2 (9,5%) изменения в ЖП характеризовались положительной динамикой в виде элиминации БС.

Препарат эффективно нормализовал нарушения сократительной способности ЖП и СО. Следовательно, хофитол оказывал непосредственное гиполипидемическое действие благодаря содержанию цинарина, который блокирует ГМГ-КоА-редуктазу. При этом снижение эндотоксинемии и собственной антиоксидантной активности (восстанавливается активность липопероксидаз) способствует уменьшению образования модифицированных форм липопротеидов, оказывая антиатерогенное действие, что приводит к уменьшению литогенности желчи и тем самым способствует профилактике ЖКБ [26, 27].

Заключение

У больных с НАСГ на фоне МС в 72,2% случаев в патологический процесс вовлекался ЖП в виде формирования БС. Преобладающим вариантом БС у обследуемых лиц явилась взвесь микролитов, взвесь мелких гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела, не дающих акустической тени, которая выявлялась в 79,6% случаев. Развитию БС способствовали нарушения липидного обмена, структурные и воспалительные изменения в печени, приводящие к нарушению желчеобразования и желчевыведения, изменению состава желчи и нарушению моторики желчевыводящих путей.

У больных с БС на фоне МС с развитием НАСГ отмечен положительный эффект от лечения препаратом хофитол. Сбалансированный состав препарата обеспечивает выраженный гепатопротекторный эффект в виде нормализации активности ферментов, уровня билирубина, липидного состава, эффективно устраняет основные клинические проявления БС, дисфункцию ЖП, восстанавливает его моторно-эвакуаторную функцию, хорошо переносится больными и может быть использован у пациентов с МС. На фоне приема хофитола наблюдалась нормализация клинических проявлений сладжа. Ультразвуковые признаки сладжа исчезли у 87% больных.

Таким образом, прием хофитола у больных НАСГ с БС позволяет в кратчайшие сроки облегчить общее состо-

Таблица 1. Динамика липидов сыворотки в крови у больных НАСГ с БС на фоне лечения хофитолом

Показатель, ммоль/л	1-я группа (основная; n=23)		2-я группа (контрольная; n=21)	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
ОХС	$6,823 \pm 0,104$	$5,516 \pm 0,091^*$	$6,815 \pm 0,091$	$6,510 \pm 0,105$
ЛПВП	$0,853 \pm 0,018$	$1,560 \pm 0,019^*$	$0,881 \pm 0,056$	$1,112 \pm 0,048$
ТГ	$2,006 \pm 0,024$	$1,956 \pm 0,015^*$	$2,172 \pm 0,024$	$2,212 \pm 0,019$
ЛПНП	$4,495 \pm 0,098$	$2,810 \pm 0,102^*$	$4,464 \pm 0,108$	$4,301 \pm 0,109$

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде $M \pm m$.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей сыворотки крови у больных НАСГ с БС на фоне лечения хофитолом

Показатель	1-я группа (основная; n=23)		2-я группа (контрольная; n=21)	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
АсАТ, ед/л	$49,94 \pm 4,2$	$35,4 \pm 3,8^*$	$50,1 \pm 4,1$	$44,9 \pm 4,7$
АлАТ, ед/л	$56,9 \pm 6,7$	$32,4 \pm 6,0^*$	$57,7 \pm 6,2$	$51,9 \pm 5,7$
ГГТП, ед/л	$236,1 \pm 27,3$	$146,5 \pm 25,2^*$	$213,2 \pm 29,7$	$184,8 \pm 27,7$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$46,9 \pm 8,3$	$20,0 \pm 7,1^*$	$46,5 \pm 8,5$	$31,7 \pm 6,5$
ЩФ, ед/л	$126,4 \pm 19,454$	$64,4 \pm 15,212^*$	$119,2 \pm 19,35$	$79,6 \pm 14,256$

Примечание. АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

яние, устранить симптоматику заболеваний печени и билиарной системы и в значительной степени улучшить биохимические показатели крови и желчи.

Ранее побочных эффектов препарата не отмечено. Следовательно, хофитол, оказывающий комплексное воздействие за счет реализации многогранных лечебных эффектов, полностью соответствует требованиям современного подхода к коррекции проявлений МС, ассоциированного с НАСГ и БС. Предлагаемый подход не противоречит существующим принципам лечения заболеваний,

в основе которых лежат прогрессирующие нарушения метаболизма, но предлагает принципиально новые возможности по их совершенствованию. Привлекательной для клиницистов является возможность длительного использования хофитола в лечебных и профилактических целях в отсутствие эффектов кумуляции, накопления и побочного действия.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. *РМЖ*. 2005;13,26:1706-1712.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения*. М.: Анахарсис; 2009.
3. Маев И.В. *Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2003.
4. Portincasa P. Changes of gallbladder and gastric dynamics in patients with acute hepatitis A. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(7):617-622. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00834.x
5. Ko CW, Sekijima JH, Lee PS. Biliary sludge. *Ann Int Med*. 1999;130(4):301-311. doi:10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016
6. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2005;7(2):134-137.
7. Мехтиев С.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач*. 2007;6:24-28.
8. Топчий Н.В., Топорков А.С. *Холелитиаз и билиарный сладж: современный взгляд на проблему*. М.; 2011.
9. Ko CW, Schulte SJ, Lee SP. Biliary Sludge Is Formed by Modification of Hepatic Bile by the Gallbladder Mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:672-678. doi:10.1016/S1542-3565(05)00369-1
10. Fracchia M, Pellegrino S, Secreto P. Biliary lipid composition in cholesterol microolithiasis. *Gut*. 2001;48:702-706.
11. Jungst C, Kullak-Ublick GA, Jungst D. Gallstone disease: Microolithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):1053-1062. doi:10.1016/j.bpg.2006.03.007
12. Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа. Проблемы ГАЭЛ. 2006;1-2:40-47.
13. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ. Incidence, natural history and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology*. 2005;41(2):359-365. doi:10.1002/hep.20534
14. Caruso MG, Giangrande M, Clemente C. Serum lipids and biliary sludge during pregnancy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 1993;39(2):67-70.
15. Митьков В.В. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*: в 4 т. М.: Видар; 1996.
16. Ильченко И.И., Делюкина О.В. Клинические аспекты билиарного сладжа. *Consilium medicum*. 2007;9(7):23-32.
17. Jungst C, Kullak-Ublick GA, Jungst D. Gallstone disease: microolithiasis and sludge. *Best Pract Res Gastroenterol*. 2006;20(6):1053-1062.
18. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Биохимическое исследование желчи у больных с билиарным сладжем в качестве прогностического критерия развития холецисто-литиаза. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 2000;4:46-53.
19. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Орлова Ю.Н. *Билиарный сладж: от патогенеза к лечению*. Метод. рекомендации. М.: ЦНИИГЭ; 2006.
20. Ильченко А.А. *Заболевания желчного пузыря и желчных путей*. М.: Анахарсис; 2006.
21. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res*. 2008;38(2):123-131. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00297.x
22. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. Медикаментозный литолиз препаратом Урсофальк. Усовершенствованная медицинская технология. СПб.: Федеральное агентство по здравоохранению и соц. развитию, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования Санкт-Петербургская гос. мед. акад. им. И.М. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию; 2010.
23. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике. *Медицинский совет*. 2010;1-2:12-16.
24. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. *Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2003.
25. Белоусова Е.А. Причины, механизмы и методы терапии абдоминальной боли и нарушений пищеварения при билиарной дисфункции. *Фарматека*. 2004;13:45-52.
26. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. *Клиническая фармакология гепатопротекторов*. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова; 2006.
27. Ткаченко Е.И., Успенский Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;2:92-96.

Поступила 06.06.2016