



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18

## Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН –1»

Лазебник Л. Б.<sup>1</sup>, Голованова Е. В.<sup>1</sup>, Симаненков В. И.<sup>2</sup>, Гриневич В. Б.<sup>3</sup>, Успенский Ю. П.<sup>4</sup>, Бакулин И. Г.<sup>2</sup>, Бакулина Н. В.<sup>2</sup>, Лутаенко Е. А.<sup>2</sup>, Кравчук Ю. А.<sup>3</sup>, Бакулова Е. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им А. И. Евдокимова Минздрава России, 127473, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ (191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41)

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» МЗ РФ (194100 Санкт-Петербург ул. Литовская д. 2 Литера Ж)

## Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatosis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program

L. B. Lazebnik<sup>1</sup>, E. V. Golovanova<sup>1</sup>, V. I. Simanenkova<sup>2</sup>, V. B. Grinevich<sup>3</sup>, Yu. P. Uspensky<sup>4</sup>, I. G. Bakulin<sup>2</sup>, N. V. Bakulina<sup>2</sup>, E. A. Lutaenko<sup>2</sup>, Yu. A. Kravchuk<sup>3</sup>, E. V. Bakulova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> MSMSU named after A. I. Evdokimov (127473, Delegatskaya Str., 20, bld. 1, Moscow, Russia)

<sup>2</sup> Federal State budget institution of higher education "Northwest State Medical University named after I. I. Mechnikov" of the Russian Federation Ministry of Health, Russia (191015, St. Petersburg, Kirochnaya street., 41)

<sup>3</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (194100 St. Petersburg, Lithuanian Str., b.2, Letter F)

**Для цитирования:** Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Симаненков В. И., Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Лутаенко Е. А., Кравчук Ю. А., Бакулова Е. В. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН –1». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 10–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18

**For citation:** Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Simanenkova V. I., Grinevich V. B., Uspensky Yu. P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Lutaenko E. A., Kravchuk Yu. A., Bakulova E. V. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatosis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 10–18. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18

✉ **Corresponding author:**

**Лазебник Леонид Борисович**  
Leonid B. Lazebnik  
Leonid.BorisL@gmail.com

**Лазебник Леонид Борисович**, кафедра Поликлинической терапии, профессор, доктор медицинских наук

**Голованова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

**Симаненков В. И.**, д.м.н., профессор, Заслуженный работник Высшей школы РФ, профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

**Гриневич Владимир Борисович**, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), д.м.н., профессор

**Успенский Юрий Павлович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; главный внештатный гастроэнтеролог Санкт-Петербурга

**Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

**Бакулина Наталья Валерьевна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

**Лутаенко Елена Александровна**, Доцент кафедры, к.м.н., доцент, врач-терапевт высшей категории, гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики

**Кравчук Юрий Алексеевич**, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

**Бакулова Екатерина Владимировна**, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

**Leonid B. Lazebnik**, Department of Polyclinic therapy, Professor, doctor of medical Sciences

**Elena V. Golovanova**, MD, professor of the department of polyclinic therapy

**Simanenkov V. I.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology

**Vladimir B. Grinevich**, Head of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education, DSci, professor;

*Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787*

**Yuriy P. Uspensky**, Doctor of Medicine, Professor, Head Department of Faculty Therapy named after Professor V. A. Waldman; Chief Freelance Gastroenterologist of St. Petersburg

**Igor G. Bakulin**, Doctor of Medicine, Professor, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss

**Nataliya V. Bakulina**, Doctor of Medicine, Professor, Head Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology

**Yuri A. Kravchuk**, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education; *ORCID: 0000-0001-8347-0531*

**Ekaterina V. Bakulova**, Associate Professor of Faculty Therapy named after Professor V. A. Waldman

## Резюме

В статье представлены результаты раздела мультицентровой Наблюдательной программы ТРИГОН, инициированной НОГР. Целью исследования ТРИГОН-1 являлось изучение механизмов формирования коморбидности у пациентов с неалкогольными стеатогепатозами и предикторами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и влияния на них полиорганной терапии. В динамике, в течение двух месяцев, наблюдались 30 пациентов с неалкогольными стеатогепатозами и предикторами развития ССЗ, находившимися на монотерапии тиотриазолином. Показано, что формирование механизмов коморбидности НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний происходит на ранних этапах развития этих страданий. Курсовая монотерапия препаратом полиорганного действия тиотриазолином у больных НАЖБП улучшает состояние печени и снижает риски ССЗ.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатоз, предикторы сердечно-сосудистых заболеваний, полиорганная терапия, тиотриазолин

## Summary

The article presents the results of the section of the multicenter Observation program TRIGON initiated by the Gastroenterology Scientific Society of Russia (GSSR). The aim of the TRIGON-1 study was to study the mechanisms of comorbidity formation in patients with non-alcoholic steatohepatitis and predictors of cardiovascular diseases (CVD) and the effect of multi-organ therapy on this. Over the course of two months, 30 patients with non-alcoholic steatohepatitis and predictors of CVD development who received thiotriazoline monotherapy were observed. It is shown that the formation of mechanisms of comorbidity of NAFLD and cardiovascular diseases occurs at the early stages of the development of these sufferings. Course monotherapy with drug multiple organ action - thiotriazoline in patients with NAFLD improves liver health and reduces the risk of CVD.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, predictors of cardiovascular diseases, multi-organ therapy, thiotriazoline

Всемирная организация здравоохранения декларирует, что в 21 веке в развитых странах в структуре «неинфекционной смертности» будут доминировать четыре группы страданий: сердечно-сосудистые заболевания, онкопатология, болезни бронхолегочной системы и сахарный диабет [1]. Ряд авторов считает, что это своеобразная «плата» за увеличение продолжительности жизни человека. Но не меньшее значение имеет и глобальный патоморфоз заболеваний висцеральных систем, который мы наблюдаем в последние десятилетия.

Вероятно, одной из ярких особенностей наблюдающейся в настоящее время динамики клинических процессов является феномен наличия у пациента одновременно нескольких заболеваний. Для

их обозначения используется несколько терминов: полиморбидность, мультиморбидность и коморбидность [2]. Представляется, что именно коморбидная патология, для которой характерны общие звенья патогенеза у нескольких одновременно существующих страданий, может иметь наибольший интерес для практических врачей. В ряде работ, опубликованных в нашей стране, была детально рассмотрена «иерархия» коморбидности: от генетического до метаболического уровня [3]. Вероятно, углубленное и детальное изучение патогенетических механизмов коморбидности является одной из наиболее актуальных задач медицинской науки на ближайшие десятилетия. Их установление создаст базу для научного прогнозирования течения

и более эффективного лечения хронических заболеваний человека.

В ситуации, когда высокочувствительные патофизиологические и прогностические маркеры течения коморбидных страданий пока не разработаны, сохраняется актуальность изучения, так называемых «факторов риска», а также предикторов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с увеличением вероятности развития тех или иных заболеваний. В определенной степени, наличие факторов риска может интерпретироваться как наличие предстadium заболевания.

В значительном количестве отечественных и зарубежных исследований было показано, что одним из наиболее частых вариантов коморбидных страданий является сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [4]. К доказанным предикторам высокого риска ССЗ у больных НАЖБП относятся: индекс стеатоза печени (Fatty Liver Index (FLI)), риск высокий при значении 30–60), увеличение толщины эпикардального жира, изменения показателей ремоделирования миокарда (увеличение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, массы миокарда левого желудочка), увеличение толщины комплекса интима-медиа, удлинение комплекса QT, повышение уровней провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ), снижение содержания адипонектинов [5, 6].

В отечественных и европейских клинических рекомендациях выделяются три основных формы НАЖБП: стеатогепатоз, стеатогепатит и цирроз печени [7]. В большинстве исследований, посвященных коморбидности НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний, анализируются взаимосвязи между сформировавшимся стеатогепатитом и такими нозологиями, как ИБС или ХСН. Однако, при таком дизайне трудно ответить на резонный вопрос: а на каком этапе формируются механизмы коморбидности НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии? С нашей точки зрения, научный интерес может представлять изучение механизмов коморбидности на этапе стеатогепатоза и наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или предикторов ССЗ. Конечно, с методической точки зрения, анализ механизмов коморбидности на ранних стадиях течения сочетанной патологии является более сложным, поскольку многие лабораторно-инструментальные параметры еще находятся в пределах нормативных диапазонов и их динамика не подлежит содержательной интерпретации. Тем не менее, изучение процессов коморбидности на ранних стадиях течения НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии является несомненно актуальным и с теоретической и с практической точки зрения.

Наличие клинической ситуации коморбидности НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний затрудняет выработку оптимальных протоколов ведения пациентов. При коморбидной патологии велика угроза избыточной полифармакотерапии, растёт число нежелательных лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений, с вязанных с медикаментозным лечением. Все это побуждает

искать новые подходы к лечению коморбидных больных путем использования лекарственных средств, влияющих на патогенетические механизмы, общие для коморбидных страданий. Для обозначения таких лекарственных средств используются различные термины. Так, при синдроме перекрытия (overlap) в ревматологии и гастроэнтерологии, говорят о «мультиадресной терапии» [8]. Нам представляется, что вполне корректным является и термин «полиорганный терапия», вынесенный в название данной статьи. Идея и смысл этих терминов сходен и заключается в использовании при коморбидной патологии патогенетической терапии, направленной на редукцию общих звеньев патогенеза.

С этой точки зрения, при НАЖБП и высоких рисках ССЗ патогенетически обоснованным является применение препаратов с антиоксидантными и антигипоксическими свойствами. Это утверждение базируется на том факте, что окислительный стресс является одним из основных патогенетических звеньев как при НАЖБП, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, в развитии жировой инфильтрации печени участвуют цитокины, адипокины, а также продукты свободнорадикального окисления, а хроническое воспаление в печени является одним из «универсальных» механизмов повреждения паренхимы и часто сочетается с окислительным стрессом или является его следствием. Таким образом, некровоспалительные процессы и жировая инфильтрация в печени ассоциированы с перекисным окислением липидов (ПОЛ) и окислительным стрессом [9, 10].

На ранних стадиях окислительного стресса развиваются потенциально обратимые изменения мембран (изменение их вязкости, повышение проницаемости за счет повреждения липидных слоев), а дальнейшее накопление продуктов ПОЛ сопровождается деструкцией мембран, внутриклеточных органелл и полной гибелью клетки. При выраженном истощении пула антиоксидантов и персистирующем воздействии этиологического фактора, ПОЛ приобретает неконтролируемый характер, при этом прогрессирующее повреждение клеток приводит к хронизации воспаления и стимулирует коллагенообразование, сопровождаясь постепенным снижением функциональной активности органа [11, 13].

В ряде исследований показано, что активность глутатионпероксидазы, уже на ранних стадиях хронических заболеваний печени (ХЗП), снижена почти вдвое по сравнению со здоровыми лицами и по мере прогрессирования заболевания имеет тенденцию к дальнейшему снижению. В клинических работах (E. Altomar et al., 1988) установлено, что у пациентов с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени внутрипеченочные концентрации глутатиона значительно снижены по сравнению со здоровыми лицами. Показано существенное повышение содержания продуктов ПОЛ и окислительного повреждения ДНК в крови и ткани печени больных с НАЖБП. Известно также, что свободнорадикальное окисление в клетке ассоциировано с гипоксией, что особенно неблагоприятно у больных с высокими рисками ССЗ.

Одним из хорошо изученных препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксантным действием, является тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат), исходно синтезированный как кардиопротектор [14, 15]. Благодаря наличию тиольной группы тиотриазолин является «ловушкой» активных форм кислорода, таких как супероксид и пероксинитрит, конкурируя за них с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны, органелл и ядра, препятствуя обратимой и необратимой модификации белковых молекул [16, 17]. Препарат также блокирует окислительную модификацию белков, активирует антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу), предупреждает превращение ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, снижает утечку электронов в электронно-транспортной цепи митохондрий и образование супероксидного аниона. Антигипоксическое действие реализуется благодаря наличию третичного азота в молекуле, связывающего избыток ионов водорода [18]. Тиотриазолин зарегистрирован в РФ по двум показаниям: ХЗП и заболевания сердца различной этиологии. Это позволяет применять данный препарат у больных НАЖБП и высокими рисками ССЗ.

У препарата имеется большая доказательная база: исследования проводились в Украине, России, Белоруссии с включением больных кардиальной патологией и патологией печени различной этиологии, в том числе НАЖБП. Во всех случаях тиотриазолин оказывал положительное действие на работу сердца (уменьшал болевой синдром, повышал толерантность к физической нагрузке, оказывал мембранопротективный антиаритмический эффект) [19, 20]. При острых и хронических заболеваниях печени различной этиологии тиотриазолин снижал выраженность клинических проявлений, биохимической активности воспалительного процесса, а у больных НАЖБП отмечалось улучшение со стороны показателей липидного профиля [21]. Необходимо отметить, что в этих работах исследовалось влияние тиотриазолина у пациентов с развернутыми стадиями коморбидной

патологии (стеатогепатит и текущие заболевания сердечно-сосудистой системы).

Все вышесказанное явилось основанием для инициации Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР) наблюдательной программы «Терапевтическая эффективность монотерапии тиотриазолином у пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистыми рисками – ТРИГОН» («ТРИ Главных Объекта Наблюдения»). Данная статья анализирует результаты раздела ТРИГОН-1, посвященного начальным этапам формирования коморбидности НАЖБП (стадия стеатогепатоза) и сердечно-сосудистых заболеваний (наличие предикторов ССЗ).

Целью исследования – ТРИГОН-1 являлось изучение механизмов формирования коморбидности у пациентов с неалкогольными стеатогепатозами и предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и влияния на них полиорганной терапии.

Для достижения указанной цели решались следующие задачи:

1. Оценить динамику клинической симптоматики и качества жизни у пациентов с неалкогольными стеатогепатозами в условиях монотерапии препаратом Тиотриазолин;
2. Изучить влияние полиорганной терапии Тиотриазолином на биохимические параметры, отражающие функциональные характеристики печени;
3. Оценить характер влияния монотерапии препаратом Тиотриазолин на предикторы ССЗ у пациентов с неалкогольными стеатогепатозами;
4. Изучить взаимосвязь между клинико-биохимическими параметрами пациентов с неалкогольными стеатогепатозами и предикторами сердечно-сосудистых заболеваний.

Наблюдательная программа носила мультицентровой характер и осуществлялась под руководством профессора Л. Б. Лазебника – Президента Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР). В роли Национального координатора выступила профессор Е. В. Голованова. Исследовательские центры возглавлялись профессорами В. И. Симаненковым, В. Б. Гриневицем и Ю. П. Успенским.

## Материалы и методы

В пилотный проект ТРИГОН-1 включено 30 пациентов старше 45 лет с установленным диагнозом НАЖБП (клинико-морфологическая форма – стеатоз печени). Диагностика стеатогепатоза осуществлялась в соответствии с рекомендациями для терапевтов, 2-я версия «Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение», утвержденными XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г. [22].

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы изучался комплекс предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, список которых представлен ниже.

В настоящее время пилотный проект завершен: 30 соответствующих критериям включения и исключения пациентов закончили курс лечения (60 дней) тиотриазолином внутрь по 200 мг 3 раза в день.

Динамическое наблюдение за пациентами включало три точки: исходный статус, клинико-лабораторно-инструментальные характеристики на тридцатые и шестидесятые сутки от начала терапии. Проводилось изучение выраженности клинической симптоматики, показателей качества жизни (опросник SF-36), определение общего анализа крови (ОАК) и мочи (ОАМ), глюкозы крови, билирубина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), СРБ,

показателей липидного профиля. В динамике осуществлялось ультразвуковое исследование (УЗИ) печени (размеры, структура), ЭКГ, эхография полостей сердца (ЭхоКГ).

В качестве предикторов ССЗ оценивались следующие параметры:

- Степень выраженности стеатоза по УЗИ;
- Определение уровней АЛТ, ГГТП, СРБ, адипонектинов, ФНО-альфа, ИЛ-1в, ИЛ-6;
- Индекс стеатоза печени FLI;
- Оценка комплекса QT;
- Толщина комплекса интима-медиа;
- Толщина эпикардального жира;
- Показатели ремоделирования миокарда (толщина задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка).

Оценивались также фиброз печени (неинвазивная шкала оценки фиброза – NAFLD fibrosis score), индекс стеатоза печени (FLI) по формуле:

$(e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100$ , где ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ – окружность талии), коэффициент атерогенности  $(КА = (ХС_{ЛНПЛ} + ТГ/2,2) / ХС_{ЛВП})$  [23].

Для оценки функционального состояния печени использовали <sup>13</sup>С – метацетиновый дыхательный тест (показатель СUM-120, показывающий кумулятивную дозу к 120-й минуте исследования (%), которая рассчитывается исходя из суммарно выделенного за время исследования <sup>13</sup>С). <sup>13</sup>С–МДТ – неинвазивный количественный тест для оценки микросомальной функции печени и степени тяжести заболевания, в норме показатель СUM-120 колеблется в пределах 25,9–38,7% [24].

Обработка полученных данных производилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистики и корреляционного анализа.

## Результаты и их обсуждение

Прежде чем представить полученные результаты, необходимо отразить нашу позицию по одной методологической проблеме. Поскольку в данный раздел исследования вошли пациенты с неалкогольными стеатогепатозами и предикторами ССЗ, большинство изучавшихся лабораторно-инструментальных параметров не превышало нормативные показатели. При динамическом наблюдении, по ряду из них, наблюдалась, статистически достоверная динамика, однако цифры по-прежнему находились в нормативном диапазоне. С нашей точки зрения, содержательная оценка такой, формально достоверной, динамики носила бы спекулятивный характер. В связи с этим, можно лишь констатировать ее наличие, но придавать такой

динамике какое – либо клиническое значение некорректно.

На фоне лечения тиотриазолином отмечена положительная динамика клинических проявлений, а именно, уже к 30 дню получено достоверное (p<0,05) снижение интенсивности болевого, диспепсического и астенического синдромов. Одновременно у пациентов повысились показатели основных шкал, характеризующих качество жизни. Выраженность позитивной динамики усилилась к окончанию лечения (Табл. 1).

В ходе исследования также получено достоверное снижение ферментов цитолиза, холестаза и общего билирубина на 30-е и 60-е сутки лечения (Табл. 2), однако, как уже отмечалось выше,

**Таблица 1**  
Динамика клинической симптоматики и параметров качества жизни (SF-36) на фоне монотерапии тиотриазолином 600 мг/сутки

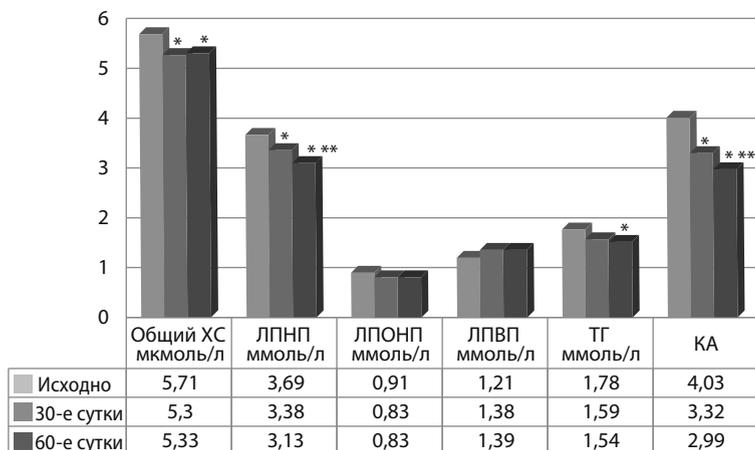
**Примечание:**  
\*p<0,05 по сравнению с данными до лечения; \*\* – p<0,05 по сравнению с данными на 30-е сутки лечения.

Показатель	До лечения, M±m	30 сутки лечения, M±m	60 сутки лечения, M±m
Болевой синдром	2,13±0,15	0,87±0,11*	0,23±0,09**,**
Диспептический синдром	1,97±0,18	1,13±0,18*	0,74±0,19**,**
Астенический синдром	1,77±0,18	0,87±0,15*	0,87±0,19*
Физическое функционирование (PF)	14,94±1,15	15,65±1,16	16,71±1,17*
Роловое (физическое) функционирование (RP)	6,26±0,35	6,65±0,32*	7,52±0,21**,**
Боль (P)	6,45±0,60	4,74±0,46*	3,74±0,48**,**
Жизнеспособность (VT)	13,62±0,70	13,73±0,60	14,54±0,52**
Эмоциональное функционирование (RE)	4,79±0,21	4,93±0,21	5,51±0,16**,**
Психологическое здоровье (MH)	18,52±0,73	19,09±0,66	20,66±0,60**,**

**Таблица 2.**  
Динамика биохимических показателей сыворотки крови больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне лечения тиотриазолином 600 мг/сутки

**Примечание:**  
\*p<0,05 по сравнению с данными до лечения; \*\* – p<0,05 по сравнению с данными на 30-е сутки лечения.

Показатель	Исходно	30-е сутки	60-е сутки
АЛТ (мкмоль/л)	43,40±5,00	37,53±3,50*	29,35±2,35**,**
γ-ГТП ЕД/л	43,42±3,56	39,67±2,74	35,02±2,22**,**
ЩФ (нмоль/(секхл))	82,94±6,58	81,18±5,93	77,31±5,45**
Общий белок (г/л)	71,66±0,67	72,35±0,81	74,02±1,60
Альбумин (г/л)	43,38±0,75	44,36±0,79	49,51±1,80**,**
Глобулин (г/л)	28,28±0,78	27,99±1,00	24,51±1,05**,**
СРБ (мг/л)	2,96±0,63	2,48±0,43	1,74±0,29**,**



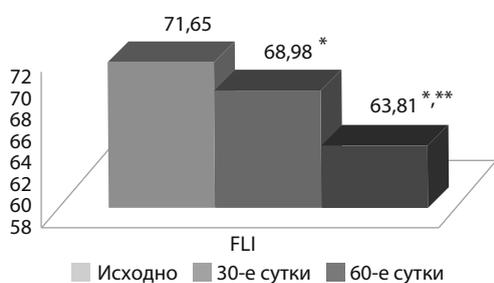
**Рисунок 1.**

Динамика показателей липидного спектра у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне лечения тиотриазолином 600 мг/сутки.

**Примечание:**

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными на 30-е сутки лечения.



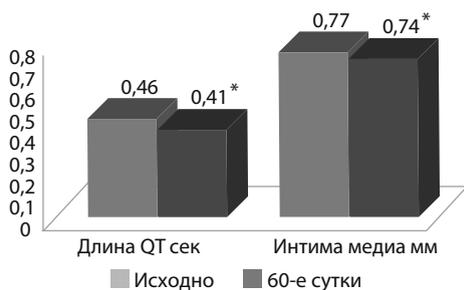
**Рисунок 2.**

Динамика индекса стеатоза печени (FLI) у больных с НАЖБП на фоне лечения тиотриазолином 600 мг/сутки.

**Примечание:**

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения;

\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными на 30-е сутки лечения.

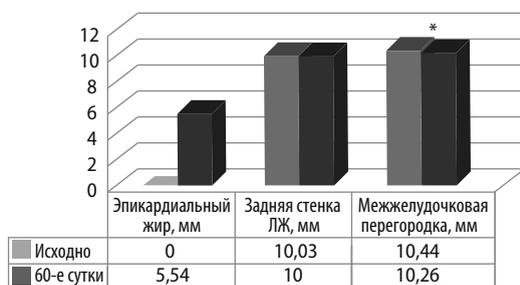


**Рисунок 3.**

Динамика предикторов высокого риска ССЗ у больных с неалкогольным стеатогепатозом на фоне лечения тиотриазолином 600 мг/сутки.

**Примечание:**

\* $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения.



**Рисунок 4.**

Динамика предикторов высокого риска ССЗ (толщина эпикардального жира, задней стенки ЛЖ и МЖП) у больных с неалкогольным стеатогепатозом на фоне лечения Тиотриазолином 600 мг/сутки.

**Примечание:**

\* $p < 0,05$  по сравнению с данными до лечения.

клиническая интерпретация этой динамики некорректна, поскольку она находится «внутри» нормативного диапазона.

Положительная динамика получена также в отношении показателей липидного спектра (Рис. 2), что, в свою очередь, сопровождалось снижением коэффициента атерогенности (КА), а также индекса стеатоза печени (Рис. 3), являющегося одним из важнейших предикторов высокого риска ССЗ при НАЖБП.

Как и ожидалось, у пациентов с НАЖБП не отмечена достоверная динамика показателя шкалы

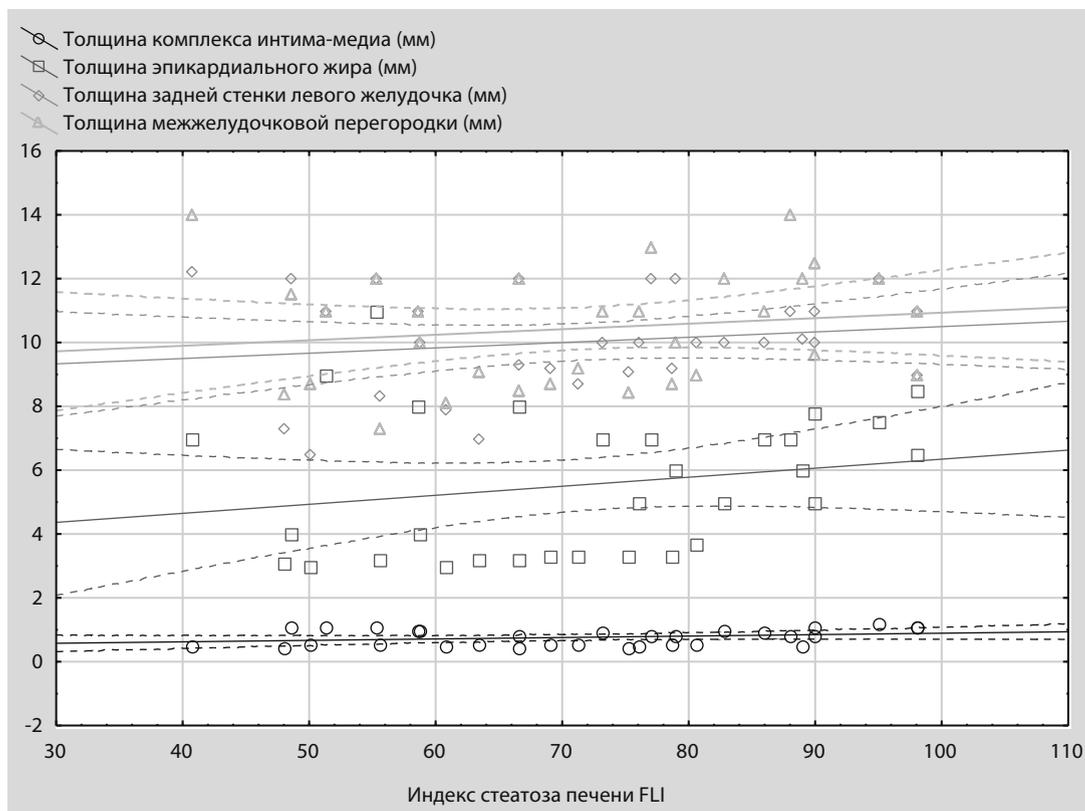
оценки фиброза (NAFLD fibrosis score). До лечения этот параметр составлял  $1,64 \pm 0,13$ , на тридцатые сутки лечения –  $1,41 \pm 0,12$  и к окончанию курсовой терапии –  $1,10 \pm 0,14$ .

Функциональное состояние печени оценивалось исходно и на 30-е сутки путем проведения  $^{13}\text{C}$  – метацистинового дыхательного теста [40]. Через 30 суток приема препарата средние значения кумулятивной дозы выделения  $^{13}\text{C}$  к 120 мин повысились с 20 до 26% ( $p > 0,05$ ). Отсутствие достоверных изменений отражает сохранение функциональных

**Рисунок 5.**  
Корреляционные взаимосвязи между индексом стеатоза печени и предикторами ССЗ.

**Примечание:**

Индекс стеатоза печени  
FLI: Толщина комплекса интима-медиа (мм):  $y = 0,4419 + 0,0045 \cdot x$ ;  $r = 0,2813$ ;  $p = 0,1253$ ;  $r^2 = 0,0791$   
Индекс стеатоза печени FLI: Толщина эпикардиального жира (мм):  $y = 3,5182 + 0,0283 \cdot x$ ;  $r = 0,2051$ ;  $p = 0,2683$ ;  $r^2 = 0,0421$   
Индекс стеатоза печени FLI: Толщина задней стенки левого желудочка (мм):  $y = 8,8297 + 0,0167 \cdot x$ ;  $r = 0,1701$ ;  $p = 0,3603$ ;  $r^2 = 0,0289$   
Индекс стеатоза печени FLI: Толщина межжелудочковой перегородки (мм):  $y = 9,2049 + 0,0173 \cdot x$ ;  $r = 0,1556$ ;  $p = 0,4031$ ;  $r^2 = 0,0242$



характеристик печени у пациентов с НАЖБП. В то же время, индекс стеатоза печени (FLI) продемонстрировал достоверную позитивную динамику, что наглядно демонстрирует рисунок 2.

При дальнейшем анализе полученных результатов выявлено, что такие предикторы высокого риска ССЗ, как длина комплекса QT и показатели ремоделирования сердца, также претерпели положительные изменения (Рис. 3,4). В частности, достоверно сократилась длина комплекса QT, уменьшились толщина комплекса интима-медиа и толщина межжелудочковой перегородки.

Поскольку в фокусе нашего внимания находились проблемы коморбидности НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний, был проведен корреляционный анализ взаимосвязей всех изучаемых параметров. Однако, учитывая уже приведенные выше данные, мы приводим лишь корреляции между индексом стеатоза печени и предикторами ССЗ (Рис. 5). Их анализ позволяет говорить о возможных взаимосвязях между процессами, лежащими в основе формирования НАЖБП и предикторами развития ССЗ.

## Заключение

Наблюдательные программы являются важным сегментом исследовательского процесса поскольку позволяют оценить результаты лечения в реальной клинической практике. Сложность реализации программы ТРИГОН-1 была связана с тем, что для анализа была выбрана группа пациентов с начальными проявлениями НАЖБП в виде стеатогепатоза. С целью изучения механизмов формирования

В наблюдательной программе ТРИГОН выявлено положительное воздействие тиотриазолина не только на клинко-биохимическую активность НАЖБП, но и на выраженность предикторов высокого риска ССЗ. Получено достоверное улучшение липидного обмена в сыворотке крови и печени, снижение коэффициента атерогенности и индекса стеатоза печени. Эти результаты сопровождались улучшением работы проводящей системы сердца (достоверное укорочение интервала QT) и улучшением функционального состояния печени. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием препарата тиотриазолин у больных НАЖБП и МС позволяет улучшить состояние печени и снизить риски ССЗ, это позволяет рекомендовать тиотриазолин данной группе коморбидных пациентов. Целесообразно также проведение дальнейших исследований тиотриазолина в группе пациентов с НАЖБП и высокими предикторами сердечно-сосудистого риска.

Лечение пациентов тиотриазолином хорошо переносится, случаев нежелательных реакций в ходе исследования выявлено не было.

коморбидности НАЖБП и ССЗ, нами одновременно изучалась динамика предикторов сердечно-сосудистых заболеваний. Конечно, их нельзя автоматически рассматривать в качестве патогенетических маркеров. Тем не менее, представленные в статье данные позволяют говорить о наличии общих патофизиологических механизмов развития НАЖБП и ССЗ. Можно также утверждать,

что включение этих общих механизмов происходит уже на начальных стадиях формирования коморбидной патологии. Этот вывод обуславливает целесообразность раннего включения средств полиорганной терапии в программы ведения коморбидных пациентов.

В программе ТРИГОН-1 осуществлялось наблюдение за результатами применения в качестве монотерапии такого лекарственного средства как тиотриазолин. Целесообразность его использования у данной категории пациентов была обусловлена его доказанными антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, а также наличием значительного количества исследований,

продемонстрировавших клиническую эффективность этого препарата как при НАЖБП, так и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием препарата тиотриазолин с полиотропным действием у больных НАЖБП улучшает состояние печени и снижает риски ССЗ, это позволяет рекомендовать тиотриазолин данной группе коморбидных пациентов. Представляется, что, в научном плане, будет актуальным сравнение, в дальнейшем, результатов применения нами тиотриазолина при начальных этапах формирования коморбидности и в условиях коморбидности неалкогольного стеатогепатита и текущих заболеваний ССЗ.

## Литература | References

1. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>  
*Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenkov V. I., et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56*
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2018;(6):4–9.  
*Lazebnik L. B., Konev Yu. V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;(6):4-9. (In Russ.)*
3. Старение: профессиональный врачебный подход / Лазебник Л. Б., Верткин А. Л., Конев Ю. В., Ли Е. Д., Скотников А. С. – М.: Эксмо, 2014.-320 с. – (Национальное руководство)  
*Lazebnik L. B., Vertkin A. L., Konev Yu. V., Li E. D., Skotnikov A. S. Aging: a professional medical approach. (National leadership). Moscow. Eksmo Publ., 2014, 320 P.*
4. Драпкина О.М., Фадеева М. Атеросклероз – болезнь печени? /О.М.Драпкина//Справочник поликлинического врача. –2013. -№ 10. – С. 4–9.  
*Drapkina OM, Fadeeva M. Is atherosclerosis a liver disease? Reference book of a polyclinic doctor. 2013, No. 10, pp. 4-9.*
5. *Benedict M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. World J Hepatol 2017 June 8; 9(16): 715-732.,*
6. *Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1S):47-64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012*
7. *Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. World J Hepatol. 2017;9(16):715-732. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715*
8. *Симаненков В.И. Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника//В.И.Симаненков, З.Д. Сундукова, О.И. Соловьева. Consilium medicum.-Т19.-№ 8.2, – 2017.-с.37–45*  
*Simanenkov V. I., Sundukova Z. R., Solovyeva O. I. Complex therapy of irritable bowel syndrome. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 37-44. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.2.37-44*
9. *Byrne C.D., Targher G. Review. NAFLD: A multisystem disease. Journal of Hepatology. 2015;(62);47-64,*
10. *Jonathan M. Hazlehurst et al, Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Metabolism. 2016;65(8):1096-1108.*
11. *Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. Free Radic. Biol. Med. 1992, no. 13, pp. 341-390.*
12. *Барабой В.А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под. ред. акад. АМН Украины Ю.А. Зозули. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – Ч. 1, 2.*  
*Baraboy V. A., Sutkova D. A. Oxidative-antioxidant homeostasis in health and disease. Kiev. Chernobylinterinform Publ., 1997. Ch. 1, 2.*
13. *Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека// http: www.health-ua.com /2004*  
*Kazimirko V. K., Maltsev V. I. The antioxidant system and its functioning in the human body. (available on line) http: www.health-ua.com/2004*
14. *Беленичев И.Ф., Мазур И. А., Волошин Н. А. и соавт. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // Новости медицины и фармации. – 2007. -№ 2 (206).*  
*Belenichev I. F., Mazur I. A., Voloshin N. A. et al. The mechanism of anti-ischemic and antioxidant action of thiotriazoline. News of Medicine and Pharmacy. 2007;2 (206).*
15. *Береговая Е.Г. Влияние на катионно-транспортные функции биомембран как основа антиаритмического действия тиотриазолина // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. ст. -Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2002. – Вип. 8. – С. 49–52.*  
*Beregovaya E. G. Influence on the cation-transport functions of biomembranes as the basis for the antiarrhythmic action of thiotriazoline. Actual nutrition of pharmaceutical and medical science and practice. Zb. sciences. Art. Zaporizhyya. 2002. Vol. 8, pp. 49-52.*
16. *Визир А. Д. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / Визир А. Д., Визир В. А., Дунаев В. В., Мазур И. А.// Актуальні питання фармацевтичної та*

- медичної науки і практики: Зб. наук. ст. -Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2002. – Вип. 8. – С. 3–11.
- Vizir A. D., Vizir V. A., Dunaev V. V., Mazur I. A.* Thiotriazolol – creation, mechanism of action, achievements and prospects of application in medicine. Relevant nutrition of pharmaceutical and medical science and practice: Zb. sciences. Art. -Zaporizhyya. 2002, Vol. 8, pp. 3–11.
17. *Визир А. Д., Дунаев В. В., Мазур И. А. и др.* Тиотриазолин – Запорожье: НПО Фарматрон. – 1996. – 27  
*Vizir A. D., Dunaev V. V., Mazur I. A. et al.* Thiotriazolol – Zaporozhye: NPO Pharmatron. 1996, 27P.
  18. *Бабаджанян Е. И.* Применение тиотриазолина при хронических гепатитах // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 3. – С. 12–13.  
*Babadzhanyan EI.* The use of thiotriazolol in chronic hepatitis. Ross. zhurn. gastroenterol., hepatol., coloproctol. 1995;5(3):12–13.
  19. *Беленичев И. Ф.* Некоторые аспекты противоишемического действия тиотриазолина в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения / Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Коваленко С. И. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. -Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2002. – Вип. 8. – С. 43–48.  
*Belenichev I. F., Mazur I. A., Kovalenko S. I.* Some aspects of the anti-ischemic action of thiotriazolol in conditions of experimental cerebrovascular accident. Relevant nutrition of pharmaceutical and medical science and practice: Zb. sciences. Art. -Zaporizhyya. 2002. Vol. 8, pp. 43–48.
  20. *Дунаев В. В., Белаї І. М., Мазур І. А., Тишкін В. С.* Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002.-Вип. 8.-С. 70–73.  
*Dunaev V. V., Belay I. M., Mazur I. A., Tishkin V. S.* Evaluation of the pharmacodynamic effects of thiotriazolol in hyperlipidemia. Relevant nutrition of pharmaceutical and medical science and practice: Zb. sciences. Art. - Zaporizhyya, 2002, Vip. 8, pp. 70–73.
  21. *Дунаев В. В., Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Стец В. Р.* Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента //Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. -Запоріжжя, 2002.-Вип. 8. – С. 73–81.  
*Dunaev V. V., Belenichev I. F., Mazur I. A., Stets V. R.* Pharmacobiochemical aspects of the anti-ischemic action of the drug thiotriazolol under experimental conditions. Relevant nutrition of pharmaceutical and medical science and practice: Zb. sciences. Art. -Zaporizhyya, 2002. Vip. 8, pp. 73–81.
  22. *Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. и соавт.* Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение // Запорожье, 2005. – 156 с.  
*Mazur I. A., Voloshin N. A., Chekman I. S. et al.* Thiotriazolol: pharmacological aspects and clinical applications. Zaporizhzhia. 2005, 156 p.
  23. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В. и соавт.* Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия), *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(2):22–37.  
*Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (Recommendations for therapists, 2nd edition). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;(2):22–37. (In Russ.)
  24. *Голованова Е. В.* Патогенетические подходы к лечению хронических заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(5):65–73.  
*Golovanova E. V.* THE Pathogenetic approaches to the chronic liver diseases treatment. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016;(5):65–73. (In Russ.)
  25. *Бакулин И. Г., Медведев Ю. В.* Оценка функционального резерва печени при циррозе с помощью 13С-метацетинового дыхательного теста (обзор литературы и клинические наблюдения). *Анналы хирургической гепатологии*, 2017, том 22, № 1, с. 19–24.  
*Bakulin I. G., Medvedev Yu. V.* Assessment of the liver functional reserve in cirrhosis using the 13C-metacetyl breath test (literature review and clinical observations). Annals of Surgical Hepatology, 2017;22(1):19–24.