



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118

Клиническая эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование)

Пирогова И. Ю.^{1,2}, Синицын С. П.², Чулков В. С.²

¹ ООО Медицинский центр «Лотос» (454007, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 17, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия)

Clinical efficacy of Heptrong in patients with non-alcoholic liver disease in real clinical practice (pilot study)

I. Yu. Pirogova^{1,2}, S. P. Sinitsyn², V. S. Chulkov²

¹ Open Company Medical center "Lotos" (17, Lenina str., 454007, Chelyabinsk, Russia)

² South Ural State Medical University (16, Vorovsky str., 454092, Chelyabinsk, Russia)

Для цитирования: Пирогова И. Ю., Синицын С. П., Чулков В. С. Клиническая эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12): 109–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118

For citation: Pirogova I. Yu., Sinitsyn S. P., Chulkov V. S. Clinical efficacy of Heptrong in patients with non-alcoholic liver disease in real clinical practice (pilot study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12): 109–118. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118

Пирогова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии

Синицын Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии

Чулков Василий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии

Irina Yu. Pirogova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the State Educational Institution; Head of the Center for Gastroenterology and Hepatology

Sergey P. Sinitsyn, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy

Vasily S. Chulkov, MD, associate professor of the Department of Faculty Therapy

✉ *Corresponding author:*

Пирогова Ирина Юрьевна

Irina Yurievna Pirogova

irina_pirogova@inbox.ru

Резюме

Цель исследования: оценить клиническую эффективность, динамику количества жировой ткани в печени, гиполлипидемический эффект, влияние на инсулинорезистентность, уровень аммиака, системное воспаление препарата Гептронг у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и дислипидемией на фоне алиментарного ожирения

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов (мужчин 23), возраст Ме 48 (41–53) лет, ИМТ Ме 30,5 (28–34) кг/квм. Критерием включения: наличие жирового гепатоза по данным УЗИ и уровень АЛТ более 1,5 норм. Астеновегетативный синдром (АВС) выявлен у 78% пациентов, болевой (правое подреберье) у 65% (на фоне гепатомегалии, хронического холецистита), метеоризм у 26%, диспепсия у 32%. У 36% пациентов имелась артериальная гипертензия, в 54% случаев – инсулинорезистентность, в 72% случаев – дислипидемия с гипертриглицеридемией. До проведения терапии у пациентов отмечалось увеличение уровня АЛТ до 1,9 норм, АСТ до 2,1 норм, ГГТП до 1,8 норм, билирубина общего – 1,4 нормы, гликированного гемоглобина – 1,2 нормы, НОМА-индекса до 1,3 нормы, общего холестерина до 1,3 нормы, триглицеридов до 1,4 нормы, СРБ до 1,2 нормы и ферритина до 1,3 нормы в сочетании с повышением СОЭ и лейкоцитов до 1,2 норм. По результатам фибросканирования печени стеатоз печени выявлен у всех пациентов, Ме CAP 295(254–343), фиброз печени выявлен в 32% случаев (Ме 6,4 (5,4–7,6) кПа).

Уровень аммиака в периферической крови натощак составил $\text{Me } 72 (42-91) \text{ ммоль/л}$ (при норме до 54 ммоль/л). Гептронг назначался в виде 3 курсов по 12 внутримышечных инъекций по схеме 3,0 мл-3 мл- 6,0 мл-6,0 мл-9,0 мл-9,0 мл-6,0 мл-6,0 мл-3,0 мл-3,0 мл 1 курс в месяц в течение 3 месяцев.

Результаты исследования. Через 1 месяц терапии Гептронгом по схеме отмечена достоверное снижение ($p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона) частоты АВС, болевого и диспептического синдрома, уровня билирубина, АЛТ, СРБ, ферритина, аммиака, ГГТП. После 3 курсов терапии у обследованных пациентов наблюдался дальнейший регресс клинических синдромов. При осмотре и общении констатирована положительная динамика по шкалам качества жизни и уровня тревоги. Выявлено снижение Me АЛТ на 31% ($p < 0,05$); снижение АСТ на 28% ($p < 0,05$); ГГТП- на 33% ($p < 0,05$); гликированного Нв-на 15% ($p < 0,05$); СРБ- на 10% ($p < 0,03$); ферритина- на 11% ($p < 0,05$), аммиака- на 24% ($p < 0,05$); НОМА — индекса на 15% ($p < 0,04$); общего холестерина — на 12% ($p < 0,05$); триглицеридов — на 20% ($p < 0,05$); ЛПНП — на 19% ($p < 0,05$); ЛПВП +18% ($p < 0,05$); Стеатоз печени (dB/m^2) –26% ($p < 0,05$); Фиброз печени — снижение на 1 стадию (Metavir) у 28% пациентов. Положительный ответ на терапию коррелировал ($r > 0,3$) с возрастом пациента, мужским полом, ИМТ, уровнем Ном-индекса, ЛПНП, СРБ, аммиака, ферритина.

Выводы. При курсовом лечении препаратом Гептронг у пациентов НАЖБП наблюдается регресс клинической симптоматики, стигм системного и локального воспаления, коррекции метаболических нарушений, улучшение качества жизни

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, Гептронг, инсулинорезистентность, дислипидемия, стеатоз и фиброз печени

Summary

The purpose of the study: to assess clinical efficacy, dynamics of liver steatosis, effect on insulin resistance and hypolipidemic, ammonia level, systemic inflammation of the Heptrong in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dyslipidemia with obesity

Materials and methods. The study included 40 patients (23 men), age $\text{Me } 48 (41-53) \text{ years}$, BMI $\text{Me } 30.5 (28-34) \text{ kg / sqm}$. Inclusion criterion: presence of fatty hepatosis in ultrasound and the ALT level is more than 1.5 norms. Asthenia (AVS) was detected in 78% of patients, abdominal pain in 65% (hepatomegaly, chronic cholecystitis), flatulence in 26%, dyspepsia in 32%. In 36% of patients there was arterial hypertension, in 54% of cases — insulin resistance, in 72% of cases — dyslipidemia with hypertriglyceridemia. Before therapy, patients had an increase in the level of ALT up to 1.9 norms, AST up to 2.1 norms, GGTP up to 1.8 norms, total bilirubin — 1.4 norms, glycated hemoglobin — 1.2 norms, HOMA index up to 1.3 norms, total cholesterol up to 1.3 norms, triglycerides up to 1.4 norms, CRP up to 1.2 norms and ferritin up to 1.3 norms, combined with an increase in CRP and leukocytes up to 1.2 norms. According to the results of liver FIBROSCAN, hepatic steatosis was detected in all patients, $\text{Me CAP } 295 (254-343)$, liver fibrosis was detected in 32% of cases ($\text{Me } 6.4 (5.4-7.6) \text{ kPa}$). The level of ammonia in the peripheral blood on an empty stomach was $\text{Me } 72 (42-91) \text{ mmol / l}$ (with a norm of up to 54 mmol / l). Heptrong was prescribed in the form of 3 courses of 10 intramuscular injections according to the scheme 3.0 ml-3 ml-6.0 ml-6.0 ml-9.0 ml-9.0 ml-6.0 ml-6.0 ml-3.0 ml-3.0 ml for 3 months.

Results. After 1 month of Heptrong therapy according to the scheme, there was a significant decrease ($p \leq 0.05$ according to the Wilcoxon criterion) in the frequency of AVS, pain and dyspeptic syndrome, the level of bilirubin, ALT, CRP, ferritin, ammonia, GGTP. After 3 courses of therapy, the examined patients showed further regression of clinical syndromes. During examination and communication, a positive trend was noted on the scales of quality of life and level of anxiety. Revealed a decrease in Me ALT by 31% ($p < 0.05$); decrease in AST by 28% ($p < 0.05$); GGTP — by 33% ($p < 0.05$); glycated HB — by 15% ($p < 0.05$); CRP — by 10% ($p < 0.03$); ferritin — by 11% ($p < 0.05$), ammonia — by 24% ($p < 0.05$); HOMA — index by 15% ($p < 0.04$); total cholesterol — by 12% ($p < 0.05$); triglycerides — by 20% ($p < 0.05$); LDL — by 19% ($p < 0.05$); HDL + 18% ($p < 0.05$); Liver steatosis (dB / m^2) –26% ($p < 0.05$); Liver fibrosis — reduction of 1 stage (Metavir) in 28% of patients. A positive response to therapy correlated ($r > 0.3$) with the patient's age, male gender, BMI, Homa index, LDL, CRP, ammonia, ferritin.

Conclusions. During the course of treatment with Heptrong, patients with NAFLD experience regression of clinical symptoms, stigma of systemic and local inflammation, correction of metabolic disorders, and improvement in the quality of life.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, Heptrong, insulin resistance, dyslipidemia, hepatic steatosis and fibrosis

В Российской Федерации частота неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по данным популяционного исследования DIREG 1 составляла 27% в 2007 г., а в 2014 г. по данным популяционного исследования DIREG 2–37.1% (прирост более 10%), занимая 1 место среди заболеваний печени – 71.6%. В условиях глобальной эпидемии

ожирения клиническое и экономическое бремя НАЖБП станет огромным. По данным российских исследований, наличие НАЖБП увеличивает риск общей смертности на 57% [3].

Гепатологические риски (возможное дальнейшее формирование цирроза и рака печени) актуальны уже на стадии стеатоза печени. В свою очередь,

неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является прогрессирующим заболеванием печени, которое может привести к циррозу печени, трансплантации печени и смерти [2, 3]. Однако, основной причиной смерти пациентов с НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания [3,4]. НАЖБП влияет на оба пути развития атеросклероза - дислипидемию и поражение сосудистой стенки. Пациенты просто не доживают до цирроза, умирая от инсульта, инфаркта. У пациента с НАЖБП атеросклероз развивается даже при нормальном уровне холестерина, без сахарного диабета (СД), дислипидемии, сердечно-сосудистых [5, 6, 7]. Уже на стадии стеатоза печени повышается риск сердечно-сосудистых осложнений на 64%. По мере прогрессирования в НАСГ кардиологические риски и частота возникновения СД возрастают [3, 6].

Клинически важными факторами патогенеза является также системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, возникающие при ожирении, как фоне НАЖБП, приводя к мультиорганному поражению [8]. Нарушение детоксикационной функции печени и повышение уровня аммиака в крови является субстратом развития латентной энцефалопатии и прогрессирующего фиброза печени. Лечение пациентов с НАЖБП включает лечение не только болезни печени, но и связанных с ней метаболических расстройств и сопутствующих состояний, таких как ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и СД 2-го типа. Поскольку пациенты с НАЖБП без стеатогепатита имеют благоприятный прогноз с точки зрения состояния печени, лечение показано только при наличии НАСГ. При НАЖБП целесообразно использовать структурированные программы, направленные на изменение образа жизни в плане здорового питания и регулярной физической активности. Пациентам без НАСГ или фиброза рекомендованы только здоровое питание и физическая активность без фармакотерапии. Лекарственную терапию обычно назначают при прогрессирующем НАСГ (мостовидный фиброз и цирроз), а так же на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст >50 лет; СД, метаболический синдром-МС, повышение АЛТ) или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью.

Модификация образа жизни является ключевым лечебным фактором в лечении НАЖБП. Однако только 23% пациентов придерживаются рекомендаций лечащего врача по диете и физической активности, предпочитая медикаментозную поддержку. В проведенных исследованиях многократно доказана большая эффективность сочетания медикаментозной терапии с модификацией образа жизни у этой категории пациентов. Проблема заключается в отсутствии «идеального» гепатопротектора для лечения НАЖБП.

В 1970 году был определен перечень жестких требований, предъявляемых гепатопротекторам:

1. препарат должен обладать высокой биодоступностью;
2. препарат должен обладать способностью связывать токсины или предотвращать их образование;

3. уменьшать воспаление и подавлять фиброгенез;
4. стимулировать регенераторные способности печени;
5. улучшать обменные процессы (метаболизм);
6. препарат сам не должен быть токсичным;
7. препарат обеспечивает экстенсивную энтерогепатическую циркуляцию.

Препарат Гептронг и его биоэквивалентные аналоги (Ноталорон/Н-Цикломедон) на основе раствора комплекса низкомолекулярных сахаров Ноталорон® является лекарственным средством новой категории веществ, которое обладает молекулой, содержащей группу сахаров, аффинных к рецепторам гепатоцитов, панкреоцитов. Препарат проявляет специфическое, присущее только ему, фармакологическое действие не характерное для его других химических ингредиентов. Эффективность терапии с применением препарата была доказана в многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях, начиная с 1989 года.

- Препарат обладает высокой биодоступностью, полностью абсорбируется и обеспечивает эффект «первого прохождения» через печень. Гептронг сохраняет высокую фармакологическую активность в течение 24 часов, что позволяет применять его 1 раз в сутки.
- Достоверно установлено, что пентозные сахара, входящие в состав препарата, подавляют активность вирусов через изменение выработки интерлейкина-2 и усиление активности макрофагов. В качестве значимого фактора, установлено воздействие препарата на метаболизм арахидоновой кислоты. Препарат подавляет активность 5-липоксигеназы, что приводит к снижению образования лейкотриена В4, который отвечает за привлечение и миграцию лейкоцитов в область воспаления. Кроме того, препарат проявляет антиоксидантные свойства, способствуя ликвидации свободных радикалов, играющих важную роль в хроническом воспалении.
- В ходе терапии препаратом Гептронг наблюдается уменьшение интенсивности процессов ПОЛ, которое определяется по критерию снижения уровня малонового диальдегида сыворотки крови и периферических мононуклеарных клеток. Снижение уровня малонового диальдегида сыворотки крови у больных с хроническими заболеваниями печени обусловлено восстановлением функционирования ферментного и субстратного звеньев окислительно-восстановительного потенциала, о чем свидетельствует повышение активности каталазы и нарастание уровня восстановленного глутатиона. Увеличение активности каталазы на фоне применения препарата Гептронг обусловлено коррекцией митохондриальной дисфункции, что сопровождается сопряжением окислительного фосфорилирования, восстановлением энергопродукции клетки, снижением синтеза активных форм кислорода митохондриями, уменьшением окислительного повреждения белковых соединений и нормализацией их функциональной активности, включая антиоксидантные ферменты. Это обеспечивает увеличение внутриклеточного фонда

макроэргических соединений (АТФ и креатин-фосфата) и интенсификацию метаболических процессов в клетке, в том числе эндогенное образование низкомолекулярного антиоксиданта глутатиона.

- Препарат способствует восстановлению аэробного гликолиза за счет активации NAD-зависимых ферментных дегидрогеназ цикла Кребса (никотинамид), ресинтеза АТФ и ГТФ, а также вторичных мессенджеров цАМФ и цГМФ (инозин, рибофлавин).
- В условиях нормализации энергосинтезирующей функции митохондрий, из АТФ и метионина образуется эндогенный S-аденозил-L-метионин, принимающий участие в реакциях трансметилирования и, тем самым, обеспечивающий продукцию глутатиона. Таким образом, действие активных компонентов, входящих в состав препарата Гептронг, обуславливают выраженный антиоксидантный эффект [9, 10, 11].
- Препарат снижает уровень АСЛ в периферической крови путем блокады клеточного повреждения в органах регуляции гомеостаза. Относительные показатели АСЛ к тканевым антигенам различных органов под влиянием препарата Гептронг выявляют достоверную тенденцию к нормализации.
- Гептронг увеличивает пассаж желчи и выведения. Повышает «фракционный оборот» токсинов через кишечник при печеночно-кишечной циркуляции, что устраняет застой желчи и отравление организма желчными кислотами, в результате чего восстанавливается функция печени без изменений реологических свойств крови.
- Антифибротическое действие препарата связано с уменьшением воспалительной лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов и регрессом фиброза, доказанное гистологически. Подавление и обратимость процессов

фиброгенеза делает препараты низкомолекулярных сахаров препаратами выбора при лечении заболеваний печени на любой стадии, а также циррозов печени.

- Применение препарата приводит к быстрому купированию болевого абдоминального, диспепсического синдромов, купированию холестаза, интоксикации, нормализации АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина и тимоловой пробы. В ходе лечения наблюдается положительная динамика клинических симптомов, улучшение синтетической функции печени в виде повышения сыровоточного альбумина.
- Препарат имеет высокий уровень клинической безопасности, сам не является токсическим. Согласно международной классификации лекарственных средств по степени тератогенности препарат Гептронг соотнесен к лекарственным средствам категории А (категория А – препараты с не выявленным тератогенным действием ни в клинике, ни в эксперименте).

Учитывая практическую необходимость лечения пациентов НАЖБП, в центре гастроэнтерологии и гепатологии ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск, проведена наблюдательная программа «Клиническая эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование)».

Цель исследования: оценить клиническую эффективность, динамику количества жировой ткани в печени, гиполипидемический эффект, влияние на инсулинорезистентность, уровень аммиака, системное воспаление препарата Гептронг у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и дислипидемией на фоне алиментарного ожирения.

Задачи исследования

1. Набор группы пациентов НАЖБП (группа 40 человек) на фоне алиментарного ожирения по данным УЗИ брюшной полости.
2. Проведение комплексного общеклинического (общий анализ крови, оценка клинических синдромов) и биохимического обследования (АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин общий и прямой, ГГТП, альбумин, гликированный гемоглобин, инсулин, индекс инсулинорезистентности, липидограмма, тест на аммиак крови, СРБ, фибриноген, ферритин) с оценкой углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, синтетической и ферментной функции печени до начала терапии и после окончания.
3. Оценка наличия фиброза и стеатоза печени на фиброскане (фибросканирование печени на фиброскане – FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком XL+, программное обеспечение САР,) датчиком для тучных пациентов до начала терапии и после окончания.
4. Оценка динамики клинических синдромов и качества жизни пациентов по стандартным шкалам – Опросник оценки усталости (D-FIS), опросника дистресса, депрессии, тревоги, соматизации (4DSQ).
5. Статистическая обработка материала с использованием технологий программного пакета для статистического анализа STATISTICA 10.0.

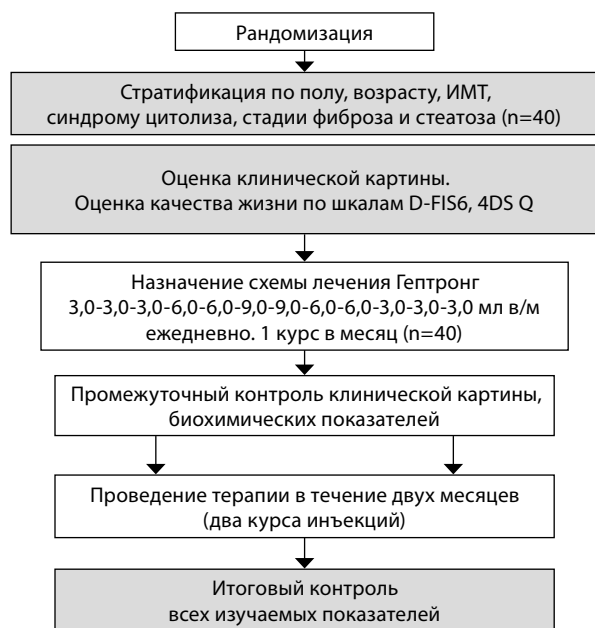
Схема исследования (пилотное)

Критерии включения/исключения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие ИМТ более 30, признаков жирового гепатоза по данным УЗИ.

3. Уровень АЛТ более 1,5 норм.
4. Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



Дизайн: пилотное исследование

Пациенты:

- Возраст от 18 до 70 лет
- ИМТ ≥ 30
- Наличие стеатоза печени на УЗИ
- Синдром цитолиза $\geq 1,5$ норм

Оценка эффективности:

- **Клиническая эффективность**
- Динамика стигм инсулинорезистентности
- Динамика стигм липидного спектра
- Динамика синдрома цитолиза и стигм воспаления
- Динамика аммониемии
- Динамика ферритинемии
- Динамика стигм воспалительного ответа
- Динамика стадии стеатоза
- Динамика стадии фиброза
- Оценка качества жизни по шкалам D-FIS6, 4DSQ

Материалы и методы

Включено 40 пациентов НАЖБП, с ожирением. Выполнено заполнение Опросника оценки усталости (D-FIS), опросника дистресса, депрессии, тревоги, соматизации (4DSQ). Проведение комплексного общеклинического (общий анализ крови, оценка клинических синдромов) и биохимического обследования (АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин общий и прямой, ГГТП, альбумин, гликированный гемоглобин, инсулин, индекс инсулинорезистентности, липидограмма, тест на аммиак крови, СРБ, фибриноген, ферритин). Оценка наличия фиброза и стеатоза печени проведена на фиброскане (фибросканирование печени- FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым

датчиком XL+, программное обеспечение CAP) датчиком для тучных пациентов до начала терапии и после окончания.

Пациентам назначены инфузии Гептронга (3,0-3,0-3,0-6,0-6,0-9,0-9,0-6,0-6,0-3-3-3) мл в день в/м 12 дней)-1 месяц, затем промежуточный контроль клинических данных, биохимии крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин общий и прямой, ГГТП, индекс инсулинорезистентности, липидограмма, тест на аммиак крови, СРБ, фибриноген, гликированный гемоглобин, инсулин, альбумин). Далее продолжались в/м инъекции Гептронга (12 дней каждого месяца- еще дважды), с последующим контролем всех показателей.

Результаты исследования

Результаты 1-го этапа исследования (после 1 месяца терапии)

В исследование вошло 40 пациентов (мужчин 23), возраст Ме 48(41–53) лет, ИМТ Ме 30,5 (28–34) кг/м² (Таблица 1). Критерием включения было наличие жирового гепатоза по данным УЗИ и уровень АЛТ более 1,5 норм. Астеновегетативный синдром (АВС) выявлен у 78% пациентов, болевой (правое подреберье) у 65% (на фоне гепатомегалии, хронического холецистита), метеоризм у 26%, диспепсия у 32%. У 36% пациентов имелась артериальная гипертензия, в 54% случаев- инсулинорезистентность, в 72% случаев- дислипидемия с гипертриглицеридемией. До проведения терапии у пациентов отмечалось увеличение уровня АЛТ до 1,9 норм, АСТ до 2,1 норм, ГГТП до 1,8 норм, билирубина общего – 1,4 нормы, гликированного гемоглобина – 1,2 нормы,

НОМА-индекса до 1,3 нормы, общего холестерина до 1,3 нормы, триглицеридов до 1,4 нормы, СРБ до 1,2 нормы и ферритина до 1,3 нормы в сочетании с повышением СОЭ и лейкоцитов до 1,2 норм. По результатам фибросканирования печени стеатоз печени выявлен у всех пациентов, Ме CAP 295(254–343), фиброз печени выявлен в 32% случаев (Ме 6,4 (5,4–7,6) кПа). Уровень аммиака в периферической крови натощак составил Ме 72(42–91) ммоль/л (при норме до 54 ммоль/л).

Через 1 месяц терапии Гептронгом по схеме отмечена достоверное снижение ($p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона) частоты АВС, болевого и диспептического синдрома, уровня билирубина, АЛТ, СРБ, ферритина, аммиака, ГГТП (Рисунки 1, 2).

Таблица 1.

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Примечание:

ИМТ – индекс массы тела; D-FIS – Daily Fatigue Investigation Scale (шкала оценки усталости); 4DSQ – Four Dimensional Symptom Questionnaire (четырёхмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации); М – медиана; МКИ – межквартильный интервал

Параметры	Пациенты, Ме
Пол, м/ж, n (%)	23/17 (57/43)
Возраст, лет, М (МКИ)	48 (41–53)
ИМТ, кг/м ² , М (МКИ)	30,5 (28–34)
Анамнестические данные	
Артериальная гипертензия	13(36%)
Инсулинорезистентность, СД	26(54%)
Дислипидемия	34(72%)
Клинические проявления:	
Астеновегетативный синдром	36(78%)
Болевой синдром (правое подреберье)	27(65%)
Диспепсия	12(32%)
Метеоризм	13(26%)
Результаты фибросканирования печени:	
- Эластичность (фиброз) кПа, Ме(МКИ) - в 32% случаев	6,4 (5,4–7,6)
- Стеатоз печени, Db – в 100% случаев	295 (254–343)
Лейкоциты, тыс/мкл, Ме (МКИ)	7,9 (5,6–8,7)
СОЭ, мм/ч, Ме (МКИ)	19 (17–22)
СРБ, мг/л, Ме (МКИ) норма до 4,0	4,4 (3,5–5,4)
АЛТ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 40	74 (65–96)
АСТ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 40	82 (66–104)
ГГТ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 55	99 (78–112)
ЩФ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 112	96 (82–126)
Билирубин общий, мкмоль/л, Ме (МКИ)	26(18–30)
Альбумин г\л, Ме (МКИ)	44(38–52)
Гликированный гемоглобин, ммоль\л Ме (МКИ)	6,3(5,8–6,9)
НОМА-индекс, Ме (МКИ)	2,3(1,9–3,5)
Холестерин, ммоль/л, Ме (МКИ)	6,7(5,4–7,2)
Триглицериды, ммоль/л, Ме (МКИ)	2,4(1,6–3,1)
Аммиак, ммоль/л, Ме (МКИ), норма до 54 ммоль/л	72(42–91)
Фибриноген, г\л, Ме (МКИ), норма 2–4 г\л	1,9(1,7–2,4)
Ферритин, женщины, мкг/л, Ме (МКИ), норма 10–120	156(110–198)
Ферритин, мужчины, мкг/л, Ме (МКИ), норма 20–250	298(189–450)
D-FIS, баллы, Ме (МКИ)	9 (5–12)
4DSQ	
Дистресс, баллы, Ме (МКИ)	11 (7–16)
Депрессия, баллы, Ме (МКИ)	2 (1–4)
Тревога, баллы, Ме (МКИ)	5 (3–8)
Соматизация, баллы, Ме (МКИ)	7 (5–11)

Рисунок 1.

Динамика клинических синдромов у пациентов НАЖБП на фоне терапии Гептронгом через 1 месяц терапии ($p \leq 0,05$ по критерию Вилкоксона)

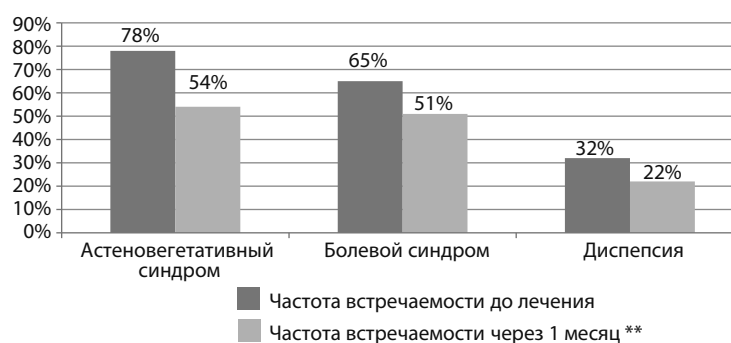


Рисунок 2.

Динамика биохимических показателей ($p \leq 0,05$ по критерию Вил-коксона) у пациентов НАЖБП на фоне терапии Гептронгом через 1 месяц)



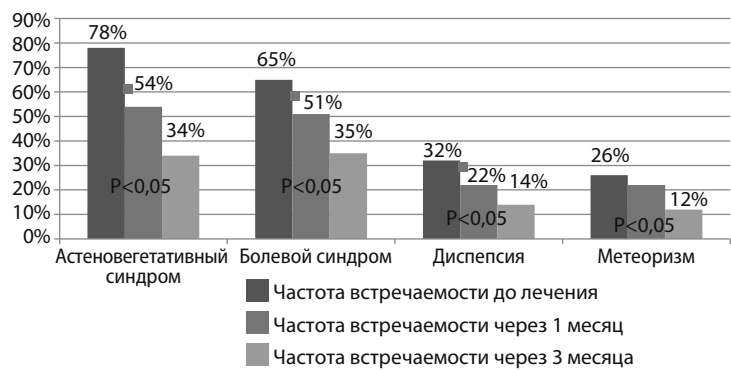


Рисунок 3.
Динамика клинических синдромов у пациентов НАЖБП на фоне терапии Гептронгом через 3 месяца (p<0,05 по критерию Вилкоксона)

Показатели	До лечения	После 3 курсов терапии	Статистическая значимость (p* Критерий Уилкоксона)
Дистресс, Ме (25–75 P)	11 (7–16)	8 (6–9)	<0,05
Депрессия, Ме (25–75 P)	2 (1–4)	1 (0–2)	0,06
Тревога, Ме (25–75 P)	5 (3–8)	4 (2–6)	0,07
Соматизация, Ме (25–75 P)	7 (5–11)	5 (4–8)	0,05
D-FIS, Ме (25–75P)	9 (5–12)	6(4–8)	0,05

Таблица 2.

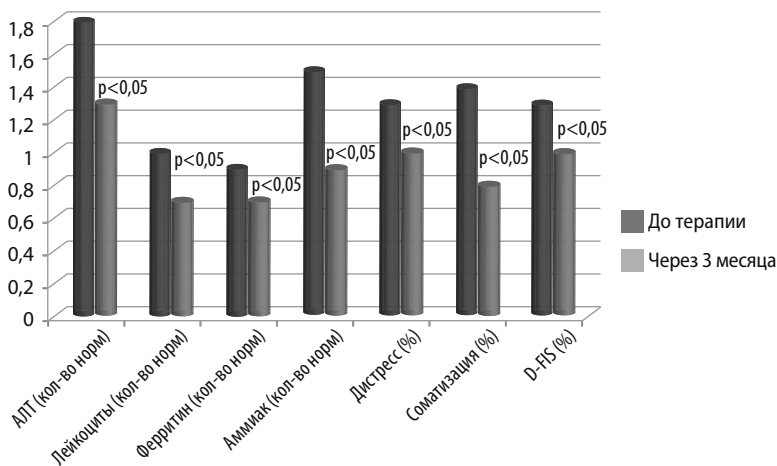


Рисунок 4.
Динамика стигм системного воспаления, аммониемии (по результатам корреляционного анализа) в сопоставлении с результатами шкал качества жизни (D-FIS) до и после терапии.

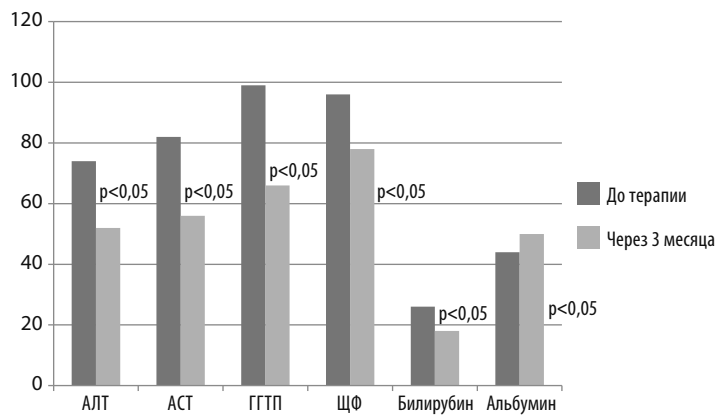
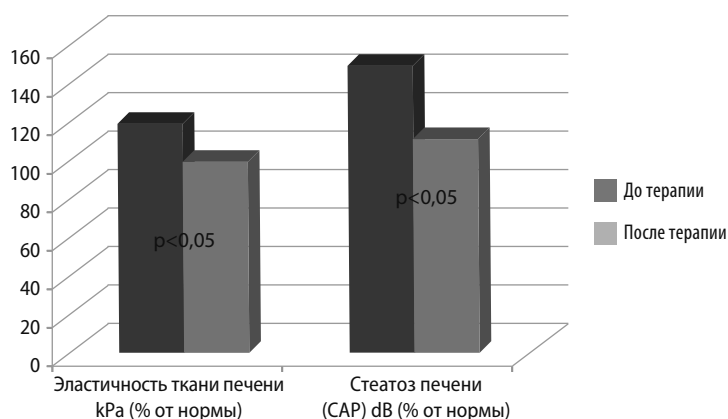


Рисунок 5.
Динамика активности воспалительного процесса в печени на фоне терапии препаратом Гептронг.

Рисунок 6.

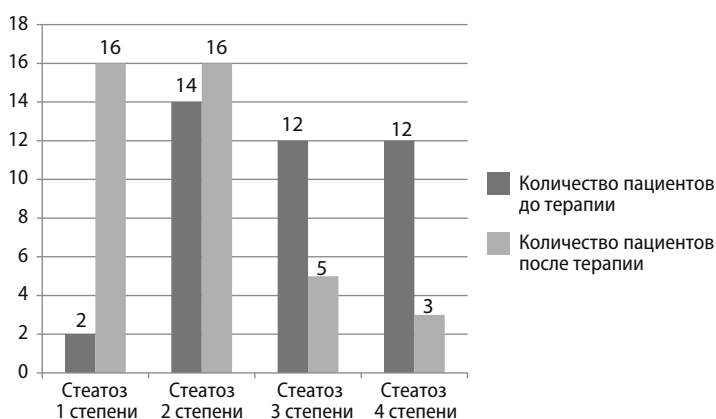
Динамика эластичности
ткани печени (кПа, % от нор-
мы) и стеатоза печени
(CAP, % от нормы)

**Рисунок 7.**

Количество пациентов по ста-
диям фиброза печени до
и после терапии Гептронгом.

**Рисунок 8.**

Динамика стеатоза печени
у пациентов НАЖБП после
терапии Гептронгом.



Результаты 2-го этапа исследования (после 3-х курсов терапии)

После 3 курсов терапии у пациентов наблюдался дальнейший регресс клинических синдромов. Активных жалоб после проведенной терапии не предъявляют (Рисунок 3). При целенаправленном расспросе у пациентов с сопутствующей патологией билиарного тракта (хронический холецистит, ЖКБ) отмечались эпизоды боли в правом подреберье и диспепсии после погрешностей в диете. Астеновегетативный синдром оставался у 34% пациентов

При осмотре и общении констатирована положительная динамика по шкалам психо-эмоционального состояния пациентов (дистресс, депрессия, тревога, соматизация, усталость согласно шкалам D-FIS и 4DSQ) (Таблица 2).

По результатам 3 курсов терапии препаратом Гептронг выявлено снижение стигм системного воспалительного ответа: уровня лейкоцитов- на 25%($p=0,06$), СРБ- на 13%($p=0,07$), уровня СОЭ на 15%($p=0,06$), ферритина- на 11%($p=0,06$).

Проведение корреляционного анализа выявило прямую корреляционную зависимость ($r>0,5$) между уровнем АЛТ, лейкоцитов, ферритина, аммиака и значениями шкал дистресса, соматизации (Рисунок 4).

Активность воспалительного процесса в печени снизилась по всем показателям: регресс АСТ на 28% ($p<0,05$); ГГТП- на 33% ($p<0,05$); АЛТ на 31% ($p<0,05$), билирубина на 15%($p<0,05$). Снижение активности воспалительного процесса в печени

Параметры	До терапии	После 3 курсов терапии	P-t критерий Уил-коксона
Ферритин, мужчины, мкг/л, Ме (МКИ), норма 20–250	298(189–450)	265(180–291)	p<0,05
Ферритин, женщины, мкг/л, Ме (МКИ), норма 10–120	156(110–198)	122(87–134)	p<0,05
Фибриноген, г/л, Ме (МКИ), норма 2–4 г/л	1,9(1,7–2,4)	2,1(1,9–2,4)	P=0,07
Лейкоциты, тыс/мкл, Ме (МКИ)	7,9 (5,6–8,7)	5,9 (5,1–6,5)	P=0,06
СОЭ, мм/ч, Ме (МКИ)	19 (17–22)	15 (12–24)	p<0,05
СРБ, мг/л, Ме (МКИ) норма до 4,0	4,4 (3,5–5,4)	3,6(3,2–4,2)	p<0,05
АЛТ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 40	74 (65–96)	52(38–61)	p<0,05
АСТ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 40	82 (66–104)	56(48–65)	p<0,05
ГГТ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 55	99 (78–112)	66(54–68)	p<0,05
ЩФ, Ед/л, Ме (МКИ), норма до 112	96 (82–126)	78(66–87)	p<0,05
Билирубин общий, мкмоль/л, Ме (МКИ)	26(18–30)	18(14–22)	p<0,05
Альбумин г/л, Ме (МКИ)	44(38–52)	50(42–56)	p<0,05
Фибриноген, г/л, Ме (МКИ)	1,9(1,7–2,4)	2,1(1,9–2,4)	p<0,05
Гликированный гемоглобин, ммоль/л Ме (МКИ)	6,3(5,8–6,9)	5,3(4,9–5,8)	p=0,05
НОМА-индекс, Ме (МКИ)	2,3(1,9–3,5)	1,9(1,4–2,8)	p=0,06
Холестерин, ммоль/л, Ме (МКИ)	6,7(5,4–7,2)	6,1(5,6–6,6)	P=0,05
Триглицериды, ммоль/л, Ме (МКИ)	2,4(1,6–3,1)	1,9(1,6–2,5)	p<0,05
Аммиак, ммоль/л, Ме (МКИ), норма до 54 ммоль/л	72(42–91)	52(43–64)	p<0,05
Результаты фибросканирования печени:			
- Эластичность (фиброз) кПа, Ме(МКИ) - в 32% случаев	6,4 (5,4–7,6)	5,7(5,0–6,4)	P=0,07
- Стеатоз печени, Db – в 100% случаев	295 (254–343)	223(184–243)	p<0,05

Таблица 3.

Результаты курса терапии препаратом Гептронг: системное воспаление, активность процесса в печени, синтетическая функция печени инсулинорезистентность и дислипидемия, детоксикационная функция, фиброз и стеатоз печени

сопровождалось улучшением синтетической функции печени, повышением уровня альбумина (+15%) и фибриногена (+12%) (Рисунок 5).

Регресс стеатоза печени при НАЖБП на фоне ожирения невозможен без нормализации углеводного и липидного обмена. На фоне лечения Гептронгом получена положительная динамика по показателям инсулинорезистентности - снижение Ме (медианы) гликированного Нв-на 15% (p<0,05), НОМА – индекса - на 15% (p=0,06). Также наблюдалась коррекция дислипидемии у пациентов: снижение уровня общего холестерина – на 12% (p<0,05); триглицеридов – на 20% (p<0,05); ЛПНП –на 19% (p<0,05); ЛПВП +18% (p<0,05). Отмечалось статистически достоверное снижение уровня аммиака - на 24% (p<0,05), что коррелировало (r>0,3) с уменьшением выраженности астеновегетативного синдрома. Нормализация уровня аммиака имеет важное значение в процессе регресса фиброза и стеатоза печени.

Восстановление структуры печени – один из главных критериев эффективности терапии НАЖБП. Обследование пациентов в динамике выявило регресс стеатоза печени (dB/m²) на 26% (p<0,05), фиброза печени – на 1 стадию (Metavir) у 28% пациентов. Положительный ответ на терапию коррелировал(r>0,3) с возрастом пациента, мужским полом, ИМТ, уровнем Нома-индекса, ЛПНП, СРБ, аммиака, ферритина.

Обсуждение результатов исследования

По данным проведенных ранее исследований, при НАЖБП и НАСГ Гептронг способствует регрессу синдрома цитолиза и холестаза; уменьшает выраженность астенического, диспептического и холестатического синдромов; улучшает белково-синтетическую функцию печени, показатели липидного

Динамика стадии фиброза и стеатоза после проведенной терапии Гептронгом приведена на рис. 6.

Согласно приведенным данным (Рисунок 7), количество пациентов, имеющих умеренный фиброз на фоне терапии уменьшилось. Соответственно увеличилась доля пациентов с легким фиброзом и отсутствием фиброза. В целом у 28% пациентов стадия фиброза уменьшилась на 1 балл.

Важным результатом лечения явилось уменьшение количества пациентов, имеющих стеатоз тяжелой степени за время лечения уменьшилось. Снижение степени стеатоза на 1 балл наблюдалось у 78% пациентов (Рисунок 8).

Результаты 3 курсов терапии пациентов НАЖБП препаратом Гептронг представлены в Таблице 3. Выделены стигмы системного воспаления, воспалительного процесса и синтетической функции печени, инсулинорезистентности и дислипидемии, детоксикационной функции (гипераммониемии), динамики фиброза и стеатоза печени как основные результаты лечения для снижения рисков пациентов НАЖБП. Корреляционный анализ выявил положительную корреляционную связь между умеренно выраженным дистрессом, соматизацией, у пациентов с НАЖБП и значением лейкоцитов и уровнем АЛТ(r>0,3), что косвенно может объяснить регресс астеновегетативного синдрома.

обмена (холестерин, общие липиды, триглицериды, липопротеиды); улучшает гистологическую картину печени в виде уменьшения внутрипеченочного холестаза, регрессии признаков жирового гепатоза, отсутствии роста стадии фиброзных изменений в печени; Гептронг снижает побочные явления

инсулинотерапии, восстанавливает чувствительность клеток к инсулину [8–12].

В проведенном нами пилотном исследовании проведена комплексная оценка влияния препарата Гептронг на клинические, биохимические параметры пациентов НАЖБП. Выбор этих показателей был сделан для оценки влияния на патогенетические звенья развития НАЖБП: системный воспалительный ответ, дислипидемию, инсулинорезистентность, гипераммониемию, и как следствие на динамику стадии фиброза и стеатоза в ткани

печени неинвазивным методом. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии препарата на метаболические процессы, параллельно уменьшая клиническую симптоматику и улучшая качество жизни пациентов. Важным результатом курса терапии препаратом Гептронг, явилась безопасность препарата (отсутствие побочных эффектов в исследуемой группе пациентов) для все когорты пациентов. Это позволяет рекомендовать препарат для широкой клинической практики лечения пациентов НАЖБП.

Литература | References

1. В. Т. Ивашкин, О. М. Дряпкина. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результат исследования DIREG 2. РЖГГК, № 6, 2015:
V. T. Ivashkin, O. M. Drapkina. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatient patients in the Russian Federation: the result of the DIREG study 2. RZHGK, No. 6, 2015:
2. Younossi Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspectiveJ Hepatol. 2019 Mar;70(3): 531–544.
3. S. Moscatiello, R. di Luzio, A. S. Sasdelli, and G. Marchesini, “Managing the combination of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome,” Expert Opinion on Pharmacotherapy, vol. 12, pp. 657–2672, 2011.
4. Е. Н. Широкова. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). Фарматека. № 2, 2017:
Shirokova E. N. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk (literature review). Pharmateca. No. 2, 2017.
5. Р. А. Еганн. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиосоматика. 2018; 01: 47–53
Egann R. A. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. Cardiosomatics. 2018; 01: 47–53.
6. G. Targher, C. P. Day, and E. Bonora, “Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease,” The New England Journal of Medicine, vol. 363, no. 14, pp. 1341–1350, 2010.
7. X. Ying, Y. Jiang, Y. Qian, Z. Jiang, Z. Song, and C. Zhao, “Association between insulin resistance, metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults,” Iranian Journal of Public Health, vol. 41, no. 1, pp. 45–49, 2012.
8. Пирогова И. Ю., Яковлева С. В., Шаимова И. С., Синицын С. П. Факторы, ассоциированные с формированием и прогрессированием стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (оригинальное исследование). Ур МЖ № 08 (176) 2019: 30–35.
Pirogova I. Yu., Yakovleva S. V., Shaimova I. S., Sinitsyn S. P. Factors associated with the formation and progression of steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (original study). Ur MZh № 08 (176) 2019: 30–35.
9. Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Пиксина Г. Ф., Павлеева Е. Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций). Медицинский алфавит. 2020;(21):58–68.
Ostroumova OD, Borisova EV, Piksina GF, Pavleva EE Medicinal lesions of the liver in the practice of a primary care physician (review of clinical guidelines). Medical alphabet. 2020; (21): 58–68.
10. Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом Медицинский алфавит № 19/2020. Коморбидные состояния (1):39–46
Pereverzev AP, Ostroumova OD Antineoplastic drugs and drug-induced liver damage with cholestasis Medical alphabet № 19/2020. Comorbid states (1): 39–46.
11. Успенская Ю. Б. Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога. Медицинский алфавит. 2020;(4):33–38. Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Пиксина Г. Ф., Павлеева Е. Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций). Медицинский алфавит. 2020;(21):58–68.
Uspenskaya Yu. B. Liver dysfunction in the first half of pregnancy in the practice of an obstetrician-gynecologist. Medical alphabet. 2020; (4): 33–38. Ostroumova O. D., Borisova E. V., Piksina G. F., Pavleva E. E. Medicinal lesions of the liver in the practice of a primary care physician (review of clinical guidelines). Medical alphabet. 2020; (21): 58–68.