

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

С. В. Недогода, Т. Н. Санина, Д. А. Почепцов

Волгоградский государственный медицинский университет

Приведен анализ лечения неалкогольного стеатогепатита в сочетании с метаболическим синдромом симвастатином, производными расторопши пятнистой и дымянки лекарственной, эссенциальных фосфолипидов + глицирризин, омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, орлистатом. По результатам исследования разработан алгоритм для пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, симвастатин, производные расторопши пятнистой и дымянки лекарственной, эссенциальные фосфолипиды + глицирризин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, орлистат.

A THERAPY CHOOSING ALGORITHM IN NONALCOHOLIC HEPATITIS WITH METABOLIC SYNDROME

S. V. Nedogoda, T. N. Sanina, D. A. Pocheptsov

The authors analyzed the therapy of nonalcoholic steatohepatitis combined with metabolic syndrome with simvastatin, *Silibium marianum*, *Fumaria officinalis*, essential phospholipids with glycyrrhizine, omega-3-polyunsaturated fatty acids, and orlistat. An algorithm for patients with nonalcoholic steatohepatitis with metabolic syndrome was developed on the basis of the study outcomes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, simvastatin, *Silibium marianum*, *Fumaria officinalis*, essential phospholipids with glycyrrhizine, omega-3 polyunsaturated fatty acids, orlistat.

Проблема терапии пациентов с поражением печени в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) при метаболическом синдроме (МС) является актуальной в современной практике. Это обусловлено все более широкой распространенностью, отсутствием адекватных методов скрининга, прогноза и лечения данного комплексного патологического состояния (Никитин И. Г., 2011).

Лекарственная терапия НАСГ при МС представляется недостаточно разработанной в настоящее время (Павлов Ч. С., 2011). Терапия, воздействующая на компоненты МС, не оказывает существенного влияния на НАСГ, а эффективность препаратов, традиционно используемых при жировой болезни печени (эссенциальных фосфолипидов, растительных производных), недостаточно изучена у данной категории больных (Leuschner U., 2010., Lindor K., 2004).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение алгоритмов лечения НАСГ в сочетании с МС, способных одновременно воздействовать на различные звенья патогенеза этих заболеваний.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для работы послужили данные наблюдения за 125 пациентами с диагнозом: «Неалкогольный стеатогепатит. Метаболический синдром», получавшими стандартную терапию согласно основному заболеванию. Все пациенты находились под наблюдением и проходили лечение в Волгоградской областной клинической больнице № 3, являющейся клинической базой Волгоградского государственного медицинского

университета, в период с 2007 по 2011 гг. В исследование вошли 63 женщины и 62 мужчины. Возраст пациентов находился в пределах от 35 до 67 лет (средний возраст $52,8 \pm 8,4$). У всех пациентов имелся один основной и два из дополнительных критерия метаболического синдрома, установленных на основании Российских рекомендаций «Диагностика и лечение метаболического синдрома» 2010 г.

Все пациенты проходили обследование по определенному плану, который предусматривал: опрос больных, физикальное исследование (применение методов пальпации, перкуссии, аускультации), измерение артериального давления на обеих руках по стандартной методике с использованием специальных манжет у лиц с избыточной массой тела, лабораторные исследования (клинический анализ крови, Аланинотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (Г-ГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), липидный спектр, общий белок крови и альбумины, гамма-глобулин, коагулограмма, исследование HBsAg и антител к вирусу гепатита С, ВИЧ, RW), инструментальные исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, включая доплерометрическое исследование сосудов органов гепатобилиарной системы).

Критерии включения: возраст старше 18 лет; неалкогольный стеатогепатит, повышение трансаминаз до 5 норм в течение 6 месяцев до включения в исследование, наличие стеатоза по данным УЗИ, наличие информированного согласия. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Рандомизация проводилась методом конвертов.



Рис. 1. Дизайн открытого, рандомизированного, проспективного исследования

Препараты назначались в пяти группах:

– Первая группа [25 человек, женщин — 13, мужчин — 12, средний возраст ($53,85 \pm 8,35$) года] — пациенты получали симвастатин (Симвастатин-Тева™, «Biogal Teva»), в дозе 20 мг в сутки.

– Вторая группа [24 человека, женщин - 12, мужчин - 12, средний возраст ($52,7 \pm 8,7$) года] — пациенты получали производные расторопши пятнистой и дымянки лекарственной (Гепабене™, «Merckle») в дозе 1 капсула 3 раза в сутки.

– Третья группа [26 человек, женщин — 13, мужчин — 13, средний возраст ($50,6 \pm 8,29$) лет] — пациенты получали эссенциальные фосфолипиды + глицерризин (Фосфоглив™, «Фармстандарт») в дозе 1 капсула 3 раза в сутки.

– Четвертая группа [25 человек, женщин — 12, мужчин — 13, средний возраст ($51,9 \pm 6,2$) года] — пациенты получали омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (Омакор™, «Abbott») в дозе 2 г в сутки.

– Пятая группа [25 человек, женщин — 13, мужчин — 12, средний возраст ($47 \pm 2,55$) лет] — пациенты получали орлистат (Орсотен™, «КРКА») в дозе 120 мг 3 раза в сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты применения симвастатина в течение 3 месяцев не оказали влияния на динамику АЛТ, АСТ, ЩФ, Г-ГТП, веса, объема талии. Применение симвастатина при НАСГ статистически значимо приводит к сни-

жению холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тромбоцитов (ТЦ), повышению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,05$). В данном исследовании применение Симвастатина позволило достичь целевого уровня холестерина ($< 5,0$ ммоль/л) у 54 % пациентов ($p < 0,05$).

Таким образом, применение симвастатина в группе пациентов с НАСГ и МС не приводит к достоверному изменению АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, объема талии, индекса массы тела (ИМТ) и размеров печени на фоне статистически значимого снижения ХС, ЛПНП, ТЦ и повышения ЛПВП у большинства пациентов.

Терапия производными расторопши пятнистой и дымянки лекарственной привела к статистически значимому снижению АЛТ на 28,4 % ($p < 0,05$), АСТ на 27,5 % ($p < 0,05$), ЩФ на 1,3 % и Г-ГТП на 6,13 %. Общий холестерин снизился на 2,3 %, ЛПНП на 0,1 % ($p = 0,64$), ТЦ на 23,5. ЛПВП выросли на 25,4 % ($p = 0,004$). Исходно у 100 % пациентов в группе АЛТ и 70 % в группе АСТ имелось превышение верхней границы нормы. В результате лечения нормализация трансаминаз в группе АСТ достигнута у 39 % пациентов, а в группе АЛТ у 70 %. Исходные проценты превышения общего холестерина выше 5,0 ммоль/л сходны до и после лечения (83 и 87 % соответственно. Размеры печени в процессе лечения изменились на 8,3 % ($p < 0,001$).

Таким образом, в исследовании получены данные, что производные расторопши пятнистой и дымянки лекарственной при НАСГ и МС снижают маркеры цитолиза и холестаза, однако при выборе терапии следует

учитывать, что нормализация АЛТ наблюдается у 39 % пациентов, у остальных превышает 40 Ед/л. Не получено статистически значимого влияния на компоненты липидного спектра. Применение производных расторопши пятнистой и дымянки лекарственной приводит к достоверному уменьшению АЛТ, АСТ, Г-ГТП, ЩФ, размеров печени, при этом неизменными остается липидный спектр. Нормализации АЛТ у большей части пациентов не происходит.

В результате лечения эссенциальными фосфолипидами в сочетании с глицирризином АЛТ снизилась на 22,2 % ($p < 0,05$), АСТ — на 4 % ($p = 0,25$), ЩФ на 2 %, Г-ГТП на 34 % ($p < 0,05$). В группе эссенциальных фосфолипидов + глицирризин у 100 % пациентов имелось превышение верхней границы нормы АЛТ и у 36 % — АСТ. Применение эссенциальных фосфолипидов + глицирризина при НАСГ статистически значимо приводит к снижению АЛТ, Г-ГТП, ЩФ, ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТЦ. В результате лечения нормализация трансаминаз в группе АЛТ достигнута у 21 % пациентов.

В группе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот лечение привело к достоверному ($p < 0,05$) снижению АЛТ на 41 %, АСТ на 31 %, ХС на 16 %, ТЦ на 37,6 %, ЛПНП на 21,1 %, размеров печени на 8,4 %, повышению ЛПВП на 34,5 %. Исходно у 96 % пациентов в группе АЛТ и 84 % в группе АСТ имелось превышение верхней границы нормы. Для индекса массы тела получены пограничные изменения ($p = 0,035$). Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот при НАСГ и МС приводит к статистически значимому снижению трансаминаз у большинства пациентов. Процент пациентов с повышенной АЛТ (96 %) и АСТ (80 %), снижается, нормализация трансаминаз достигается у 72 % в группе АЛТ и 84 % в группе АСТ. Происходит нормализация липидного спектра у большинства пациентов, целевой уровень ХС достигается у 44 % пациентов.

В группе орлистата уменьшение АЛТ (36 %), АСТ (42 %), Г-ГТП (15 %), ХС (7,5 %), ЛПНП (9,4 %), ТЦ (13,1 %), размеров печени (7,6 %), ИМТ (5,01 %) статистически значимо ($p < 0,05$). Для ЩФ изменения пограничные ($p = 0,044$). Превышение целевого уровня трансаминаз после лечения у 67 % в группе АЛТ и у 14 % в группе АСТ ($p = 0,009$). Таким образом, применение орлистата при НАСГ и МС достоверно снижает маркеры цитолиза и холестаза, нормализует липидный спектр, уменьшает ИМТ и индексы селезеночной артерии.

По результатам исследования разработан алгоритм для пациентов с НАСГ и МС (рис. 2). В данном алгоритме предлагается исследование фиброза печени с помощью доплерометрии селезеночной артерии, и в результате полученных предполагаемых значений степени фиброза выбирается оптимальная тактика. При степени фиброза F0-1 с современных позиций не требуется специфическая, «гепатопротективная» терапия. Предлагается оценка клинических

показателей: ИМТ, степени дислипидемии. При значениях ИМТ менее 27 и отсутствии нарушений липидного спектра показано динамическое наблюдение с модификацией образа жизни. При ожирении рекомендовано применение орлистата, для снижения массы тела на 5—9 %. При дислипидемии, проявляющейся повышением уровня ЛПНП (II типа), рекомендуется назначение статинов, в том числе возможно применение симvastатина. При преобладании гипертриглицеридемии при НАСГ возможно применение препаратов омега-3-ПНЖК.

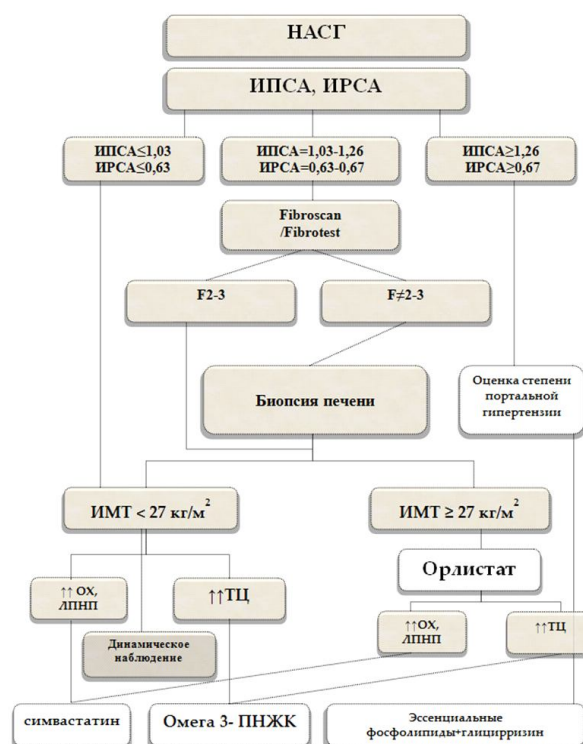


Рис. 2. Алгоритм выбора терапии при НАСГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Использование симвастатина при НАСГ и МС не приводит к достоверному изменению АЛТ, АСТ, Г-ГТП, ЩФ, индексов селезеночной артерии, объема талии, ИМТ и размеров печени на фоне статистически значимого снижения ХС, ЛПНП, ТЦ и повышения ЛПВП у большинства пациентов.

2. Применение производных расторопши пятнистой и дымянки лекарственной приводит к достоверному уменьшению АЛТ, АСТ, Г-ГТП, ЩФ, размеров печени, при этом неизменными остаются индексы селезеночной артерии и липидный спектр. Нормализации АЛТ у большей части пациентов не происходит.

3. При исследовании эффективности эссенциальных фосфолипидов + глицирризин показана нормализация АЛТ у 21 % пациентов. Индексы резистентности и пульсации селезеночной артерии статистически значимо снизились. При парном сравнении выявлено снижение ХС, ЛПНП, ТЦ, повышение ЛПВП.

4. В группе больных, получавших омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, отмечено достоверное снижение АЛТ, АСТ, Г-ГТП, ЩФ, индексов селезеночной артерии, ХС, ЛПНП, ТЦ и повышения ЛПВП.

5. При оценке результатов лечения орлистатом установлено, что статистически значимо уменьшаются АЛТ, АСТ, Г-ГТП, ЩФ, ХС, ЛПНП, ТЦ, ИМТ, размеры печени, объем талии.

3. Федоров И. Г., Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. // Consilium Medicum (приложение). — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 401—405.

4. Leuschner U. F. // Hepatology. — 2010. — Т. 52 (2). — С. 472—479.

5. Lindor K., Kowdley K., Heathcote E., et al. // Hepatology. — 2004. — Т. 39. — Р. 770—778.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитин И. Г. // Российские медицинские вести. — 2010. — Т. XV. — С. 41—46.

2. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Буличенко М. А. и др. // РМЖ. — 2011. — С. 19

Контактная информация

Недогода Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: nedogodasv@rambler.ru

УДК 612.821

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЦЕССОВ САМОРЕГУЛЯЦИИ КАК ПРЕДПОСЫЛКА АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Д. В. Бердников

Курский государственный медицинский университет

Исследованы особенности взаимодействия процессов саморегуляции разных уровней индивидуальности. Установлено, что внешняя обратная связь выступает пусковым механизмом, организующим взаимодействие различных уровней саморегуляции, и возникающие между ними взаимоотношения зависят от качественной специфичности деятельности. Также установлено, что регуляторные функции акцептора результатов действия лежат в основе процессов осознанной регуляции поведения и подвержены их обратным влияниям, что согласуется с положениями о системной концепции адаптации человека.

Ключевые слова: адаптация, саморегуляция, функциональная система, обратная связь.

INTERCONNECTION OF SELFREGULATION PROCESSES AS A PREREQUISITE FOR HUMAN ADAPTATION

D. V. Berdnikov

The peculiarities of interaction of self-regulation processes of different individuality levels have been studied. It was established that external feedback acts as a trigger organizing the interaction of different levels of self-regulation, and the interrelations occurring between them depend on the qualitative activity specificity. It was also determined that the regulatory functions of the acceptor of action result underlie the processes of the realized behavior regulation, and are subject to their return effects which is in conformity with the principles of the systemic concept of human adaptation.

Key words: adaptation, self-regulation, functional system, feedback.

В настоящее время адаптация человека рассматривается как целостный системный самоуправляемый процесс приспособления к условиям существования [7, 9]. При этом происходит формирование интегративной доминирующей функциональной системы, в которой адаптационный результат может проявляться в форме цели поведения [1, 12], а разноуровневые функциональные системы соподчиняются и работают по принципу саморегуляции на основе обратных связей [2]. Саморегуляция, являясь целостной многоуровневой интегративной динамической системой, не зависит от специфики деятельности и обеспечивает адекватную изменчивость и пластичность жизнедеятельности [5, 11]. Однако теория функциональных систем описывает са-

морегуляцию только как общий принцип взаимодействия ее структурных блоков, тогда как ее нейрофизиологическое обоснование уже заложено в понятии акцептора результата действия. Именно он обеспечивает пластичность и перестройку отдельных блоков системы, прогнозирование результата, анализ обратной афферентации, оказывает влияние на процессы афферентного синтеза. При вероятностном обучении в нем принимается решение об изменении программы действия и поддерживается «буфер памяти» [10, 13]. Это позволило нам предположить, что саморегуляция является неким биологически обусловленным, формально-динамическим свойством индивидуальности, отражающим происходящие в акцепторе результатов действия процессы, и