

ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СМЕШАННЫМИ СТЕАТОГЕПАТИТАМИ

В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, Е.И. Сас, Е.М. Решетнева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Изучена эффективность использования пребиотика эубикор в комплексном лечении больных стеатогепатитами смешанной (алкогольной и метаболической) этиологии. Дополнительное использование пребиотического комплекса за счет оптимизации состояния микробиоза кишечника приводило к уменьшению уровня сывороточных цитокинов (TNF- α и ИЛ-1 β), снижению резистентности к инсулину по данным расчетных индексов QUICKI и НОМА-IR. Результатом лечения с эубикором была значимая регрессия выраженности клинической симптоматики (правоподреберного болевого синдрома, метеоризма), позитивная динамика биохимических показателей сыворотки крови (АСТ, АЛТ, ГГТП), улучшение морфологической картины печени (снижение степени жировой дистрофии и активности гепатита).

Ключевые слова: смешанный стеатогепатит, инсулинорезистентность, цитокины, пребиотик, эубикор.

Введение

Жировая болезнь печени (ЖБП) является полиэтиологическим широко распространенным заболеванием, имеющим серьезный прогноз. Стеатогепатит алкогольной и неалкогольной (метаболической) природы в настоящее время обозначается как смешанный стеатогепатит (ССГ) и полагает потенцирование действия патогенетических факторов, что приводит к большей выраженности клинических проявлений и ухудшению прогноза заболевания [1, 2, 3].

Основными принципами терапии стеатогепатитов являются: воздействие на изменяемые факторы риска (злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела и ожирение), отмена гепатотоксичных лекарств, назначение сбалансированной диеты, использование «гепатопротективных» препаратов, коррекция метаболических нарушений (гиперлипидемии и гипергликемии) и инсулинорезистентности [2, 4, 5, 6].

Рядом экспериментальных исследований была установлена эффективность про- и пребиотиков в отношении уменьшения показателей оксидативного стресса и воспаления в кишечнике и печени, оптимизации барьерной функции слизистой оболочки кишки, снижения эндотоксемии и предупреждении повреждения печени [7, 8, 9]. Среди клинических работ обладают необходимой доказательной базой исследования, посвященные эффективности эубикора у пациентов с неалкогольной ЖБП [10]. Следствием пребиотического действия эубикора отмечен значимый рост содержания бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки, снижение концентрации ус-

ловно-патогенных микроорганизмов. Благодаря этому повышаются защитные и модулирующие свойства нормофлоры кишечника, восстанавливается естественный кишечный барьер. Сорбционные эффекты пребиотика обеспечивают антитоксическое, гипогликемическое и гиполлипидемическое действие. При комплексном лечении больных неалкогольной ЖБП, дополненном назначением эубикора, помимо регрессии кишечного дисбактериоза, отмечено уменьшение выраженности отдельных компонентов метаболического синдрома [10, 11].

Целью исследования явилось исследование эффективности использования пребиотика эубикор в комплексном лечении больных ССГ.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 103 пациента с ССГ, которые были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, особенностям алкогольного анамнеза, выраженности нарушений углеводного и липидного обмена, сопутствующей патологии. I группа (основная) составила 56 больных, II группа (сравнения) – 47 пациентов.

Помимо обязательного отказа от приема алкоголя, больным было рекомендовано соблюдение диеты №5 (по Певзнеру), измененной с учетом имеющихся нарушений углеводного и липидного обмена.

Гепатопротективная терапия больных обеих групп включала адеметионин (400 мг внутривенно ежедневно 2 недели, затем пероральный прием по 400 мг 3 раза в день 4 недели), витамин Е (400 МЕ в сутки перорально 4 недели),

урсодезоксихолиевую кислоту (10 мг/кг перорально 4 недели). Лечение пациентов первой группы было дополнено назначением пребиотического комплекса эубикор (внутри по 2 пакетика 3 раза в сутки 24 недели).

Всем больным было выполнено оптимальное клиническое, лабораторно-инструментальное (в том числе морфологическое) исследование, изучено состояние кишечного микробиоценоза.

Контрольное клиническое и лабораторно-инструментальное обследования проводились через 4 и 24 недели, биопсия печени через 24 недели.

Результаты и их обсуждение

В целом, анализ результатов проведенного лечения показал, что у пациентов, дополнительно принимавших эубикор (I группа), клиническая симптоматика регрессировала в большем объеме, чем у больных II группы (таблица 1).

Как следует из таблицы 1, у больных ССГ обеих групп, по сравнению с исходными данными, установлено значимое снижение частоты

правоподреберного болевого синдрома как через 1, так и через 6 месяцев. Частота симптомов через 4 недели лечения была достоверно меньше в I группе, чем в группе сравнения: боль в правом подреберье – 3,5% против 21,3%, болезненность в правом подреберье – 10,7% против 31,9%. Регрессия указанных симптомов в ходе лечения могла быть обусловлена уменьшением выраженности гепатомегалии, быстрее наступавшей при коррекции нарушений микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) пребиотиком.

Частота выявления метеоризма у пациентов I группы в ходе лечения, дополненного пребиотиком, значимо снижалась от 66,1% в начале исследования до 33,9% через 4 недели и до 12,5% через 24 недели. Кроме того, удельный вес больных с метеоризмом в основной группе на 1 и 6 месяц лечения (33,9 и 12,5%) был достоверно меньше чем среди пациентов, не получавших эубикор (59,6 и 53,2% соответственно).

На фоне гепатопротективной терапии и отказа от приема этанола установлено снижение активности АЛТ и АСТ у всех больных ССГ.

Таблица 1

Динамика клинических и биохимических данных у больных ССГ на фоне терапии, n (%), p±m

Показатели	Исходно		Через 4 недели		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
Боль в правом подреберье	23 (41,1)	19 (40,4)	2 (3,5)*001 ***	10 (21,3) *01	1 (1,8) *001	7 (14,9) *01
Болезненность в пр.подреберье	35 (62,5)	28 (59,6)	6(10,7)*001 ***01	15 (31,9) *01	3 (5,4) *001	9 (19,1) *01
Гепатомегалия	56 (100)	47 (100)	29 (51,8) *01 ***	37 (78,7) *05	9 (16,1) *001 **01 ***001	30 (63,8) *01
Метеоризм	37 (66,1)	31 (66,0)	19 (33,9) *01 ***01	28 (59,6)	7 (12,5) *001 **01 ****001	25 (53,2)
АСТ, Е/л	154,4± 32,4	150,8± 35,3	64,3± 14,6 *001	93,1± 29,7	22,6±5,2 *001 **01 ***01	56,2±6,3 *001 **05
АЛТ, Е/л	119,1± 20,4	113,3± 22,7	70,7± 16,2*05	82,2± 17,7	27,1±4,3 *001 **01 ***01	68,3±15,6*05
ГГТП, Е/л	231,7± 36,7	225,1± 38,4	68,2± 17,6*001	95,4± 26,3*01	32,6±6,4 *001 **01	45,1±14,7*001 **01
ОХС, ммоль/л	7,3±1,7	7,1± 1,9	6,8±1,8	7,0±2,1	5,4±0,8 ***05	7,6± 1,1
Коэффициент атерогенности	8,0±0,8	7,4± 0,9	6,7±0,7	7,4±1,1	3,9±1,2*01 **05 ***01	8,5±1,4

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – p<0,05; *01 – p<0,01; *001 – p<0,001).

** – различия с результатами через 4 недели терапии статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; **001 – p<0,001).

*** – различия с группой больных, не получавших эубикор статистически достоверны (**05 – p<0,05; ***01 – p<0,01; ***001 – p<0,001).

Активность АСТ у пациентов I группы через 4 недели лечения ($64,3 \pm 14,6$ Е/л) была достоверно ниже исходных данных ($154,4 \pm 32,4$ Е/л), а через 24 недели ($22,6 \pm 5,2$ Е/л) – значительно меньше как исходных данных, так и показателей через 4 недели, а также результатов в группе больных, не принимавших эубикор ($56,2 \pm 6,3$ Е/л).

Сходной динамикой характеризовались темпы снижения активности АЛТ, которая у пациентов основной группы через 4 недели терапии ($70,7 \pm 16,2$ Е/л) была значительно меньше, чем исходно ($119,1 \pm 20,4$ Е/л), а к 24 неделям ($27,1 \pm 4,3$ Е/л) была достоверно ниже исходных данных, показателей через 4 недели и результатов у больных группы сравнения ($68,3 \pm 15,6$ Е/л).

Показатели активности ГГТП через 4 недели лечения в обеих группах пациентов были достоверно меньше исходных, а результаты после 24 недель терапии характеризовались достоверным снижением по сравнению с четырехнедельными данными.

У пациентов, дополнительно принимавших пребиотик, достоверное снижение уровня общего холестерина ($5,4 \pm 0,8$ ммоль/л) по сравнению со II группой ($7,6 \pm 1,1$ ммоль/л) отмечалось к 24 неделе терапии. Показатель коэффициента атерогенности после 24 недель терапии в I группе уменьшился до $3,9 \pm 1,2$, что было достоверно ниже исходных данных ($8,0 \pm 0,8$), результатов через 4 недели ($6,7 \pm 0,7$) и этого же показателя в группе сравнения ($8,5 \pm 1,4$).

В таблице 2 отражены результаты анализа содержания цитокинов и других показателей воспаления у больных с ССГ.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что такие показатели воспалительного процес-

са, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у всех больных с ССГ снижались в ходе лечения, направленного как на гепатопротекцию, так и на уменьшение цитокиновой агрессии.

Через 4 и 24 недели лечения содержание цитокинов TNF- α ($33,7 \pm 7,2$ и $27,6 \pm 5,1$ пг/мл соответственно) и ИЛ-1 β ($34,5 \pm 11,2$ и $32,3 \pm 7,1$ пг/мл соответственно) у больных, дополнительно принимавших эубикор, было существенно ниже исходных результатов ($145,5 \pm 18,4$ и $123,6 \pm 19,4$ пг/мл), а также показателей во II группе: TNF- α ($95,2 \pm 29,8$ и $84,3 \pm 16,2$ пг/мл соответственно), ИЛ-1 β ($92,4 \pm 17,8$ и $88,2 \pm 12,8$ пг/мл соответственно).

В свою очередь, показатели СРБ были существенно ниже на фоне лечения с применением эубикора (через 4 недели $5,2 \pm 1,4$ мг/л, через 24 недели $3,8 \pm 1,1$ мг/л), по сравнению с исходными данными ($11,7 \pm 2,8$ мг/л) и результатами у пациентов группы сравнения (через 4 недели $9,3 \pm 2,2$ мг/л, через 24 недели $8,9 \pm 2,5$ мг/л).

Аналогичную динамику на фоне дополнительного использования пребиотика к 24 неделям терапии продемонстрировали и показатели СОЭ: $6,1 \pm 1,8$ мм/час против $18,1 \pm 2,7$ мм/час (исходно) и $13,6 \pm 3,7$ мм/час (у пациентов II группы).

В процессе лечения у наблюдаемых пациентов отмечено изменение расчетных показателей инсулинорезистентности. Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что показатель индекса QUICKI в I группе через 24 недели терапии пребиотиком ($0,351 \pm 0,015$) был достоверно выше, чем в начале лечения ($0,319 \pm 0,009$) и у больных II группы ($0,313 \pm 0,019$).

Таблица 2

Показатели воспаления у больных ССГ на фоне терапии, $n \pm m$

Показатели	Исходно		Через 4 недели		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
ИЛ-1 β , пг/мл	$123,6 \pm 19,4$	$116,8 \pm 19,1$	$34,5 \pm 11,2$ *001 ***01	$92,4 \pm 17,8$	$32,3 \pm 7,1$ *001 ***01	$88,2 \pm 12,8$
TNF- α , пг/мл	$145,5 \pm 18,4$	$141,3 \pm 18,8$	$33,7 \pm 7,2$ *001 ***01	$95,2 \pm 29,8$	$27,6 \pm 5,1$ *001 ***01	$84,3 \pm 16,2$
С-реактивный белок, мг/л	$11,7 \pm 2,8$	$10,7 \pm 3,1$	$5,2 \pm 1,4$ *05 ***05	$9,3 \pm 2,2$	$3,8 \pm 1,1$ *01 ***05	$8,9 \pm 2,5$
СОЭ, мм/час	$18,1 \pm 2,7$	$18,3 \pm 3,1$	$12,3 \pm 3,4$	$14,2 \pm 3,5$	$6,1 \pm 1,8$ *01 ***05	$13,6 \pm 3,7$

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – $p < 0,05$; *01 – $p < 0,01$; *001 – $p < 0,001$).

*** – различия с группой больных, не получавших эубикор статистически достоверны (***05 – $p < 0,05$; ***01 – $p < 0,01$; ***001 – $p < 0,001$).

Динамика показателей инсулинорезистентности у больных ССГ на фоне терапии, n (%)

Показатели	Исходно		Через 4 недели		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
QUICKI	0,319± 0,009	0,322± 0,011	0,330± 0,014	0,324± 0,016	0,351± 0,015 *05 ***05	0,313± 0,019
НОМА-IR	3,3±0,2	3,1±0,4	2,6±0,3*05	3,0±0,5	1,8±0,4 *01 **05 ***01	3,9±0,7

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – p<0,05; *01 – p<0,01; *001 – p<0,001).

** – различия с результатами через 4 недели терапии статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; **001 – p<0,001).

*** – различия с группой больных, не получавших эубиотик статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; ***001 – p<0,001).

Уровень НОМА-IR у пациентов, принимавших эубиотик, значимо снижался от 3,3±0,2 исходно до 2,6±0,3 через 4 недели и до 1,8±0,4 через 24 недели. Кроме того НОМА-IR в I группе через 24 недели был достоверно меньше аналогичного показателя во II группе (1,8±0,4 и 3,9±0,7 соответственно).

Морфологическое исследование было проведено исходно и через 24 недели исследования 55 пациентам (28 из I группы и 27 из II группы). Данные представлены в таблице 4. Наибольший интерес представляют данные, свидетельствующие о регрессии степени стеатоза печени на фоне терапии, включающей пребиотик.

Жировая дистрофия 3 степени к 24 неделе лечения у пациентов I группы была выявлена

в 39,3%, что было достоверно меньше исходных данных (65,5%) и показателей в группе лиц, не получавших пребиотик (59,3%). Напротив, частота стеатоза печени 1 степени у больных основной группы значимо возросла за 24 недели с 3,5% (исходно) до 32,1%, превысив при этом данные во II группе (7,4%).

Активность некрвоспалительного процесса у больных ССГ на фоне проводимого лечения в целом снижалась, однако достоверные различия были установлены только у пациентов I группы. Так, после 24-недельной пребиотической терапии среди этих больных отсутствовала активность в 21,4% и не регистрировалась выраженная активность (исходно – 20,7%). В основной группе количество пациентов с умеренной ак-

Степень жировой дистрофии и активности гепатита у больных ССГ на фоне терапии, n (%)

Показатели	Исходно		Через 24 недели	
	Группа I n=29	Группа II n=30	Группа I n=28	Группа II n=27
Степень жировой дистрофии				
1	1 (3,5)	2 (6,7)	9 (32,1)* 01 ***01	2 (7,4)
2	9 (31,0)	10 (33,3)	8 (28,6)	9 (33,3)
3	19 (65,5)	18 (60,0)	11 (39,3)* 05 ***05	16 (59,3)
Степень активности				
Отсутствует	-	-	6 (21,4)	-
Минимальная	1 (3,4)	2 (6,7)	10 (35,7)* 01 ***01	3 (11,1)
Слабая	8 (27,6)	9 (30,0)	8 (28,6)	10 (37,0)
Умеренная	14 (48,3)	14 (46,6)	4 (14,3)* 01 ***01	11 (40,8)
Выраженная	6 (20,7)	5 (16,7)	-	3 (11,1)

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – p<0,05; *01 – p<0,01; *001 – p<0,001).

*** – различия с группой больных, не получавших эубиотик статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; ***001 – p<0,001).

тивностью, получавших пребиотик, достоверно снизилось с 48,3% до 14,3%. Кроме того, после терапии эубиотиком увеличилось число больных с минимальной активностью с 3,4% (исходно) до 35,7%. Во II группе их удельный вес существенно не изменился.

Результаты исследования бактериальной составляющей МТКК на фоне терапии отражены в таблице 5.

Из материалов таблицы 5 следует, что пребиотическая терапия у больных ССГ приводила к существенному уменьшению выраженности дисбактериоза. У 76,8% пациентов I группы за 24 недели лечения нарушения МТКК полностью регрессировали, чего не отмечалось во II группе. Частота дисбактериоза II степени при дополнительном использовании эубиотика за 24 недели лечения достоверно снизилась с 51,8% до 1,8%, тогда как во II группе этот показатель проявил тенденцию к росту (с 51,1% до 55,3%). Дисбактериоз III степени у больных I группы регрессировал полностью, в то время как у пациентов группы сравнения он выявлялся у трети пациентов (34%).

Заключение

Таким образом, использование пребиотического комплекса эубиотик в комплексном лечении больных ССГ обеспечивало существенную регрессию выраженности клинической симптоматики, ассоциированных с ней изменений биохимических показателей сыворотки крови и параметров, характеризующих функцию печени, улучшение морфологической картины печени, оказывало позитивное влияние на состояние МТКК, снижало уровень цитокиновой агрессии и выраженность инсулинорезистентности.

Уменьшение показателей инсулинорезистентности вероятнее всего было обусловлено

оптимизацией функционального состояния гепатоцитов и β -клеток поджелудочной железы вследствие меньшей выраженности цитокиновой агрессии на фоне регрессии дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника и исключения воздействия этанола и его метаболитов.

Литература

1. Буеверов, А.О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия [Электронный ресурс] / А.О. Буеверов // «Интернист» Всероссийская Образовательная Интернет-Сессия. – Режим доступа <http://www.internist.ru/files/articles/med/alcohol.pdf>.
2. Буеверов, А.О., Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза / А.О. Буеверов [и др.] // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2008. – №1. – С.17-22.
3. Махов, В. М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия / В. М. Махов // Лечащий врач. – 2012. – №7. – С. 22–28.
4. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
6. Хазанов, А.И. Алкогольная болезнь печени / А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, С.А. Белякин и др. – М.: «ООО ЛЮКС ПРИНТ», 2008. – 318 с.
7. Forsyth, C.B. Lactobacillus GG Treatment Ameliorates Alcohol-induced Intestinal Oxidative Stress, Gut Leakiness, and Liver Injury in a Rat Model of Alcoholic Steatohepatitis / C.B. Forsyth [et al.] // Alcohol. – 2009. – March; 43(2). – P. 163–172.

Таблица 5

Динамика дисбактериоза у больных ССГ на фоне терапии, n (%)

Степень дисбактериоза	Исходно		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
Не выявлялся	-	-	43 (76,8)	-
I	8 (14,3)	8 (17,0)	12 (21,4)	5 (10,7)
II	29 (51,8)	24 (51,1)	1 (1,8)* 001 ***001	26 (55,3)
III	19 (33,9)	15 (31,9)	-	16 (34,0)

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – $p < 0,05$; *01 – $p < 0,01$; *001 – $p < 0,001$).

*** – различия с группой больных, не получавших эубиотик статистически достоверны (***05 – $p < 0,05$; ***01 – $p < 0,01$; ***001 – $p < 0,001$).

8. Liu, Z.H. Protective effects of *Lactobacillus plantarum* against epithelial barrier dysfunction of human colon cell line NCM460 / Z.H. Liu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010 Dec 7; 16(45). – P.5759-5765.

9. Cani, P.D. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia / P.D. Cani [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Nov; 50(11). – P. 2374-2383.

10. Сас, Е.И. Состояние и коррекция углеводного обмена у больных неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Сас Евгений Иванович. – СПб., 2007. – 243с.

11. Гриневич, В.Б. Нарушения микробно-тканевого комплекса кишечника, как универсальный патогенетический механизм внутренних болезней. Учебно-методическое пособие / В.Б. Гриневич, С.М. Захаренко, В.М. Добрынин и др. – СПб. – 2009. – 41 с.

Ю.А. Кравчук

Тел.: 8-911-215-80-33

E-mail: kravchuk2003@mail.ru

В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, Е.И. Сас, Е.М. Решетнева Пребиотическая терапия в комплексном лечении больных смешанными стеатогепатитами // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 1. – С. 68–73.

PREBIOTIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH STEATOHEPATITIS MIXED

V.B. Grinevich, Y.A. Kravchuk, E.I. Sas, E.M. Reshetneva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

The efficiency of the use of prebiotic eubikor in complex treatment of patients with steatohepatitis mixed (alcoholic and metabolic) etiology. The additional use of a prebiotic complex optimization by intestinal microbiota has led to reduced levels of serum cytokines (TNF- α and IL-1 β), reduction of insulin resistance according index calculated QUICKI and HOMA-IR. The result of treatment was significant regression eubikorom severity of clinical symptoms (abdominal pain, flatulence), the positive dynamics of biochemical parameters of blood serum (AST, ALT, GGT), improved morphological picture of the liver (steatosis reduction in the degree of activity and hepatitis).

Key words: steatohepatitis mixed, insulin resistance, cytokines, prebiotic, eubikor.

Authors

Y.A. Kravchuk

Tel.: 8-911-215-80-33

E-mail: kravchuk2003@mail.ru

V.B. Grinevich, Y.A. Kravchuk, E.I. Sas, E.M. Reshetneva Prebiotic therapy in complex treatment of patients with steatohepatitis mixed // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 68–73.