

Алдашева Ж.А.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ХОФИТОЛ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СТЕАТОЗОВ И СТЕАТОГЕПАТИТОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Zh.A. Aldasheva

«CHOPHYTOL» EFFECTIVENESS IN COMPLEX TREATMENT OF VARIOUS FORMS STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS OF DIFFERENT GENESIS

Article summarised the data of Chophytol efficacy investigation at the 6-week intake at the dosage of 2 tabl. 3 at day in 27 patients with various forms steatosis and steatohepatitis. Therapy results were assessed by dynamics of clinic signs, laboratory scores related to the liver function and results of liver ultrasound investigation. The treatment by Chophytol in combination with nutritional therapy has resulted in complete relief of clinical signs, normalization of biochemical features and restoration of liver structure according to the US results. It is concluded, that Chophytol is effective drug in the treatment of various forms steatosis and steatohepatitis.

К наиболее частым метаболическим поражениям печени относятся алкогольные и неалкогольные стеатозы и стеатогепатиты. На их долю приходится более 50% (1). Они возникают вследствие самых разнообразных причин, и прежде всего, при длительном употреблении алкоголя в опасных дозах. Неалкогольный стеатоз и стеатогепатит в настоящее время рассматриваются как нозологически самостоятельные заболевания. К этиологическим факторам развития неалкогольного стеатоза и стеатогепатита относятся: ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД), подагра, гиперлипидемия, гипотиреоз, синдром Кушинга, гепатотоксические препараты, нарушение процессов пищеварения и всасывания (заболевания поджелудочной железы, тонкой кишки, синдром мальабсорбции любого генеза), хронический гепатит С, язвенный колит, болезнь Крона и т.д. (2, 3, 4, 5).

Патологический процесс при стеатозе обусловлен нарушением обмена жирных кислот и избыточным их накоплением в печени. На фоне стеатоза печень становится чувствительной к воздействию оксидативного стресса, при котором усиливается процесс перекисного окисления липидов, образуется еще больше реактивных форм кислорода, повышается инсулинорезистентность. Все это в комплексе приводит к гибели гепатоцитов и сопутствующему воспалению и фиброзу с развитием стеатогепатита и цирроза (6, 7).

Лечебные мероприятия направлены, прежде всего, на устранение основной причины заболевания. Это полный отказ от приема алкогольных напитков, назначение противовирусной терапии, сахароснижающих, гипотензивных и гиполипидемических препаратов и т.д.

Важным моментом в медикаментозной терапии таких заболеваний является назначение гепатопротекторов, которые представляют собой различные группы лекарственных средств, повышающих устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающих обезвреживающую функцию гепатоцитов, и способствующих восстановлению нарушенных функций печеночных клеток (1, 2). Одним из таких препаратов является препарат растительного

происхождения из листьев артишока (*Synapse scolymus*) ХОФИТОЛ. Основными частями препарата является кофеоловая и хинная кислоты, флавоноиды. Также содержатся ряд витаминов и важных микроэлементов.

Первые упоминания об артишоке, как о лекарственном средстве, относятся к IV в до н.э. В 1630г. Хиеронимус Бок опубликовал подробное описание артишока и указал на силу и действие экстракта: "Служит для излечения засоренной печени и почек, а также водянки". В XVII и XIX вв. отмечалась эффективность артишока при лечении желтухи и печеночной недостаточности. С 1933г. его используют при гиперхолестеринемии. В 1957г. доказан холеретический эффект артишока, в 1995г. - антиоксидантный и цитопротективный.

К основным механизмам действия ХОФИТОЛА относятся:

1. Антиоксидантный, обеспечивающий стабилизацию мембран гепатоцитов и улучшение антиоксидантной функции печени.
2. Снижение уровня холестерина за счет холеретического усиления элиминации и снижения внутрипеченочного синтеза.
3. Нормализация состояния тиолдисульфидной системы и увеличение содержания сульфгидрильных групп (способствует образованию НАДФ-2, что свидетельствует о повышении синтеза белка).
4. Гипоазотемическое действие за счет плиферольных соединений и повышение фильтрационной функции почек.

Цель исследования: изучение клинической эффективности 6-ти недельного курса приема препарата «Хофитол» в комплексной терапии стеатозов и стеатогепатитов различного генеза.

Задачи исследования: 1. Изучить динамику клинических симптомов у больных со стеатозом печени и стеатогепатитом, получавших препарат Хофитол в течении 6 недель;

2. Выяснить характер и степень влияния препарата на биохимические показатели крови и функциональное состояние печени этих пациентов;

3. Изучить влияние Хофитола на динамику УЗ-параметров печени.

Материал и методы исследования: Под наблюдением находились 27 больных, из них мужчин - 12, женщин - 15 в возрасте от 31 до 78 лет. Средний возраст составил 54,5±5,0 лет. Основные этиологические факторы, приведшие к развитию жировой болезни печени у исследуемых больных, представлены в табл.1.

Таблица 1.

Основные этиологические факторы стеатозов и стеатогепатитов у исследуемых больных

Этиологические факторы	Количество больных	Удельный вес
1. Избыточная масса тела (ИМТ>25) +артериальная гипертензия (АГ);	4	14,8
2. Ожирение (ИМТ>30);	5	18,5
3. Ожирение (ИМТ>30)+ АГ + гиперлипидемия;	2	7,4
4. Избыт, масса тела (ИМТ>25)+СД 11 типа +АГ;	2	7,4
5. СД II типа + дислипидемии;	1	3,7
6. Алкогольная болезнь печени;	2	7,4
7. Избыточная масса тела (ИМТ>25) +алкоголь;	4	14,8
8. Ожирение (ИМТ>30)+ алкоголь+ СД 11 типа;	3	11,1
9. СД II типа+ хронический гепатит С;	1	3,7
10. Алкоголь+хронический гепатит С;	1	3,7
11. Хронический гепатит С	2	7,4
Итого:	27	100%

Как следует из табл.1. причины, вызвавшие развитие стеатозов и стеатогепатитов, в основном, представлены в виде сочетания двух и более факторов. Следует заметить, что у большинства больных основной причиной поражения печени были ожирение и избыточная масса тела. Нередко также встречался СД II типа.

Были использованы следующие методы исследования:

1. Клиническое наблюдение за динамикой болевого симптома, астеновегетативного и диспептического синдромов, размеров печени, желтушности кожных покровов, признаков интоксикации и т.д.;

2. Изучение биохимических показателей крови: АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП, тимоловой пробы, билирубина и его фракций, общего белка и его фракций, холестерина и сахара крови.

3. Ультразвуковое исследование (УЗИ): динамика размеров печени, эхоплотности, показателей индекса затухания эхосигналов к задним сегментам.

По результатам клинического исследования, изучения биохимических показателей крови, а также функционального состояния печени, диагноз стеатоз

печени был установлен у 20 (74,1%) больных, стеатогепатит - у 7 (25,9%). Ввиду малочисленности больных со стеатогепатитом было принято решение проводить анализ результатов, объединив эти две группы в одну. Базисная терапия включала диету №5, дезинтоксикационные мероприятия (физ. раствор, 5%-раствор глюкозы, раствор Рингера), ферменты, сахароснижающие средства при инсулинрезистентном сахарном диабете, гастропротекторы при гепатогенных гастропатиях, пре- и пробиотические препараты, витамины. Всем больным назначался Хофитол по 2 таблетки 3 раза в день перед приемом пищи в течении 6-ти недель.

Эффективность лечения оценивалась по динамике основных клинических симптомов: (боли и тяжести в правом подреберье, желтухи, кожного зуда), диспептического и астеноневротического синдромов; биохимических показателей крови и результатов УЗ исследования через 6 недель.

Результаты исследования: Клиническое обследование 27 больных жировым гепатозом и в части случаев с развитием стеатогепатита позволило установить, что в большинстве случаев больные предъявляли жалобы на боль и тяжесть в правом боку (85%), вздутие живота (51,8%), а также на общую слабость (37%), горечь во рту (29,6%). Наряду с этим у больных наблюдались неустойчивый стул, склонность к запорам, кожный зуд, тошнота, изжога, похудание и т.д. Частота клинических симптомов у больных со стеатозом и стеатогепатитом до и после лечения представлена в таблице 2.

Как видно из табл.2, клиническая симптоматика заболевания после курса лечения значительно улучшилась у абсолютного большинства наблюдавшихся пациентов. К примеру, из 23 больных, предъявлявших жалобы на боль и тяжесть в правом боку, эти жалобы исчезли у 34,7% и уменьшились у 47,8 %, сохранившись без динамики у 14,8%. Вздутие живота, наблюдавшееся как проявление нарушения пищеварения и моторной функции кишечника, прекратилось у 36% и уменьшилось у 64 %, что поддерживается улучшением функции опорожнения кишечника у всех больных. Обращает на себя внимание убедительная положительная динамика таких важных симптомов, как кожный зуд, желтушность склер и общая слабость, а также диспептических проявлений заболевания.

Таблица 2

Динамика клинических симптомов до и после лечения

Клинические симптомы	Частота симптома до лечения (%)	Динамика частоты симптомов к концу лечения		
		уменьшилась	исчезла	без динамики
1. Боль и тяжесть в правом боку	23 (85,2%)	11 (47,8%)	8 (34,7%)	4(14,8%)
2. Вздутие живота	14(51,8%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)	-
3. Неустойчивый стул				-
4. Запоры	5(18,5%)			-
5. Тошнота	5(18,5%)	2 (40%)	5 (100%)	-
6. Горечь во рту	4(14,8%)	1 (25%)	3 (60 %)	-
7. Кожный зуд	8 (29,6 %)	2 (25%)	3 (75%)	-
8. Желтуха	4(14,8%)	2 (50%)	6 (75%)	-
9. Общая слабость	2 (7.4 %)	2(100%)	2 (25 %)	2 (20%)
10.Изжога	10(37%)	8 (80%)	-	-
11. Похудание	4(14,8%)	2 (50%)	-	2 (66.7%)
	3(11,1%)	1 (33,3 %)	2 (50%)	

Анализ биохимических показателей показал, что значительных отклонений их от нормы не наблюдалось. Все же следует отметить, что у 25,9% больных активность АЛТ повышается в 1,5-2 раза, свидетельствуя о развитии у этих пациентов стеатогепатита. У остальных наблюдавшихся пациентов (74,1%) показатели активности трансаминаз не превышали норму. У единичных пациентов наблюдалось незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), хотя в целом по группе средний уровень ее равнялся $84,5 \pm 2,3$ ед/л, не превышая нормативные показатели (80-120 ед/л). Эти факты свидетельствуют о том, что у 1/4 пациентов, страдающих стеатозом печени, течение может усугубляться, достигая стадии стеатогепатита и одновременным развитием невыраженного синдрома холестаза.

Таблица 3.

Динамика биохимических показателей до и после лечения

Биохимические показатели	До лечения	После лечения
1. Общий билирубин (мкмоль/л)	$31,3 \pm 1,4$	$16,01 \pm 1,3^*$
2. АЛТ (ммоль/л)	$0,82 \pm 0,09$	$0,39 \pm 0,07^*$
3. АСТ (ммоль/л)	$0,51 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,06$
4. Щелочная фосфатаза (ЩФ) (ед/л)	$84,5 \pm 2,3$	

Примечание:* - динамика к концу лечения достоверная

Как свидетельствуют данные, представленные в табл.3, несколько повышенный исходный уровень общего билирубина к концу лечения достоверно снижался, достигая нормальных значений. Достоверному уменьшению также подвергался исходно повышенный уровень АЛТ. Со стороны незначительно повышенного уровня активности АСТ в результате лечения достоверных изменений не наблюдалось. В связи с тем, что исходный показатель ЩФ до лечения находился в пределах нормы, контрольное исследование его после лечения не проводилось.

При УЗ- исследовании печени увеличение ее размеров перед началом лечения установлено у 20 из 27 больных (74%). В конце лечения у 5 больных размеры печени нормализовались (25%) и уменьшились-у 15 (75%).

Средняя скорость кровотока в печеночной вене до лечения, по данным УЗИ, оказалась сниженной до 13,05 мм/сек (при норме > 20 мм/сек), а такой важный показатель структуры печени при жировом гепатозе, как индекс затухания ультразвука к задним сегментам, был равным 46,5 мм, в то время как в здоровой печени такого признака не должно быть.

Динамика УЗ параметров печени в исследуемой группе до и после лечения представлена в табл. 4.

Динамика УЗИ исследования до и после лечения

Ультразвуковой признак	До лечения	После лечения
1. Скорость кровотока в печеночной вене в мм/сек (в норме > 20 мм/сек)	13,05	46,5
2. Дистальное затухание ультразвука к задним сегментам печени в мм (в норме не наблюдается)	16,2	35,24

Как следует из табл.4, скорость кровотока в печеночной вене до лечения была значительно снижена, а к концу курса лечения она заметно повысилась, свидетельствуя об улучшении структуры паренхимы и уменьшении жировой дегенерации ткани органа. Также из таблицы видно, что у исследуемых больных отмечался симптом затухания эхо сигналов к задним сегментам, средний показатель которого достигал 46,5 мм, свидетельствуя о значительной перестройке в ткани печени. В конце курса лечения с применением Хофитола этот показатель значительно уменьшился (в среднем на 11 мм), что указывает на уменьшение жировой инфильтрации ткани печени.

Обсуждение результатов: Анализ проведенного исследования показал, что причины, вызвавшие развитие стеатоза и стеатогепатита у исследуемой группы больных, являются многофакторными, т.е. представляют собой сочетание нескольких причин. При этом практически у всех больных было ожирение (ИМТ >30) и избыточная масса тела (ИМТ >25), а также часто встречался СД II типа. Под влиянием 6-ти недельного курса с использованием Хофитола в дозе по 2 таблетки 3 раза в день, клиническая симптоматика заболевания значительно улучшилась у абсолютного большинства наблюдавшихся пациентов. К примеру, боль и тяжесть в правом боку к концу лечения оставались без положительной динамики лишь у 14,8%, у остальных наступило значительное улучшение вплоть до исчезновения этого симптома. Вздутие живота прекратилось у 36% и уменьшилось у 64%. Обращает на себя внимание убедительная положительная динамика таких важных симптомов, как кожный зуд, желтушность склер и общая слабость, а также диспептических проявлений заболевания.

Исследование биохимических показателей крови позволило установить, что значительных отклонений их от нормы не наблюдалось. Все же у 25,9% больных активность АЛТ была повышенной в 1,5-2 раза, свидетельствуя о развитии стеатогепатита. У остальных (74,1 %) показатели активности трансаминаз не выходили за пределы нормы. У 5 человек (18,5%) наблюдалось незначительное повышение уровня ЩФ, хотя в целом по группе средний уровень ЩФ равнялся $84,5 \pm 2,3$ ед/л, не превышая нормативные показатели (80-120 ед/л). Эти факторы свидетельствуют о том, что у 1/4 больных со стеатозом печени течение может усугубляться, достигая

стадии стеатогепатита с развитием невыраженного синдрома холестаза.

УЗ-исследование печени у исследованных больных выявило увеличение размеров ее до лечения у 74% больных. В конце лечения с использованием Хофитола у 25% больных размеры печени нормализовались, а у 75% - уменьшились.

Средняя скорость кровотока в печеночной вене до лечения была сниженной. Также наблюдалось дистальное затухание ультразвука к задним сегментам органа, которого не должно быть. Эти данные показывают, что при стеатозе и стеатогепатите наблюдаются довольно выраженные изменения, свидетельствующие о значительной перестройки ткани печени. В конце курса лечения с применением Хофитола показатель гемодинамики в бассейне печеночной вене значительно улучшился, а индекс дистального затухания ультразвука уменьшился, что указывает на регрессирование жировой инфильтрации печени.

Таким образом, результаты проведенного исследования с применением Хофитола в комплексном лечении в течение 6-ти недель у больных со стеатозом и стеатогепатитом различного генеза, свидетельствуют о том, что препарат Хофитол обладает гепатопротекторным, противовоспалительным действием, уменьшает жировую инфильтрацию печени и явления холестаза.

Выводы:

1. К развитию стеатоза и стеатогепатита чаще приводит сочетание нескольких факторов, из которых часто встречаются прием алкоголя в опасных дозах, ожирение и сахарный диабет II типа.

2. Клинические проявления стеатоза и стеатогепатита характеризуются многообразием симптомов. Наиболее часто встречаются боль и тяжесть в правом боку (85,2%), вздутие живота (51,8%), общая слабость (37%).

3. Лабораторно-биохимические показатели при стеатозе изменяются незначительно; при стеатогепатите отмечается повышение активности АЛТ и АСТ, незначительно уровень общего билирубина и ЩФ, что свидетельствует о слабовыраженном синдроме цитолиза, невыраженных изменениях пигментной функции печени, и о тенденции к развитию синдрома холестаза у части пациентов.

4. Использование Хофитола в течении 6-ти недель в составе комплексной терапии стеатозов и стеатогепатитов различного генеза оказывает благоприятный эффект на клинические проявления заболевания, а также на биохимические и сонографические показатели.

5. Хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов при применении Хофитола является свидетельством его безопасности.

Литература:

1. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Sem. Di-agn.-Pathol. -1998.-v.15- p.246-258.
2. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение//Качество жизни. Медицина. - 2004. - №2 (5). - с. 53-59.
3. James O., Day C P. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence// Lancet. -i999.-v.353.-p. 1634-1636.
4. SCuntz E. Fatty liver - a morphological and clinical review //Med. Welt. - 1999. - v.50. - p. 406-413.
5. Pessayre D., Mansouri A.M., Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // Am.J.Physiol. - 2002. -v.282.- p. 193-199.
6. Angulo P. Nonalcogolic fatty liver diseases //New Engl. J.Med. 2002. №4. p.23-30.
7. Niemela O., Parkkila S., Yla-Herttuala S. et al. Sequential acetaldehydeproduction, lipid peroxidation and fibrogenesis in micropig model of alcohol-induced liver disease //Hepatology. - 1995.-v.22.-p. 1208-1214.

Рецензент: к.м.н., доцент Богатырёв В.И.