

DOI 10.34883/Pl.2021.24.6.004
УДК: 616.36-002-085

Скряпник И.Н., Маслова А.С., Щербак О.В., Приходько Н.П.
Полтавский государственный медицинский университет, Полтава, Украина

Skrypnyk I., Maslova G., Shcherbak O., Prykhodko N.
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Оценка эффективности Метовитана в комплексном лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом*

Evaluation of the Effectiveness of Methovitane in Comprehensive
Treatment of Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis

Резюме

Введение. В последние десятилетия во всем мире наблюдается рост заболеваемости не-алкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что тесно связано с ростом количества лиц с избыточным весом и ожирением в популяции. НАЖБП, и особенно ее прогрессирующая форма – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), относится к весомым факторам риска возникновения кардиоваскулярных заболеваний.

Цель. Исследовать динамику показателей функционального состояния печени и липидного профиля у пациентов с НАСГ на фоне включения в состав комплексной терапии препарата Метовитан.

Материалы и методы. Нами было обследовано 36 пациентов с НАСГ, из них 58,3% (21/36) составили мужчины, 41,7% (15/36) – женщины. Средний возраст пациентов – 46,32 (CI 95% 42,97–49,64) года. Выделена основная группа (ОГ): 36 пациентов с НАСГ, которым назначали Метовитан в дозе 1 капсула 3 раза, и контрольная группа (КГ) – 18 практически здоровых лиц. Пациентов обследовали дважды: до лечения и через пять недель. Всем пациентам ОГ назначали розувастатин 10 мг/сутки. Проводили измерения роста, веса пациентов, подсчитывали индекс массы тела. Определяли активность аланиновой (АЛТ), аспарагиновой аминотрансфераз (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего билирубина в сыворотке крови пациентов. Липидный спектр крови оценивали по содержанию общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови.

Результаты. При первичном обследовании пациентов с НАСГ зафиксировано наличие избыточного веса (у 47,3% пациентов) и ожирения (у 44,4% пациентов), что сопровождалось увеличением активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ в сыворотке крови пациентов ОГ ($p < 0,05$) и нарушениями липидного обмена.

На фоне комплексного лечения с включением Метовитана у пациентов с НАСГ наблюдалось снижение веса на 5%, уменьшение активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови в 1,4 и 1,8 раза

* На правах рекламы.

($p < 0,0001$) соответственно, ГГТП в 2,5 раза ($p = 0,001$) по сравнению с первоначальным обследованием. Одновременно у пациентов с НАСГ зафиксировано снижение содержания ХС в сыворотке крови в 1,3 раза ($p < 0,0001$), ХС ЛПНП – в 1,7 раза ($p < 0,0001$), ТГ – в 1,4 раза ($p < 0,0005$) при одновременном увеличении концентрации ХС ЛПВП в 1,2 раза ($p < 0,0001$).

Закключение. Назначение комплексного лечения пациентам с НАСГ с модификацией образа жизни, диетическими рекомендациями и включением статинов и Метовитана (DL-метионин, витамины E, B1, B3, цинк) способствует снижению веса пациентов, улучшению функционального состояния печени и показателей липидного профиля.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, функциональное состояние печени, липидный профиль, розувастатин, Метовитан.

Abstract

Introduction. In recent decades, there has been considerable increase of the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) incidence worldwide due to the increasingly of overweighting and obesity in population. NAFLD and its progressive form nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are important risk factors for cardiovascular disease.

Purpose. To study the dynamics of the liver function and lipid profile tests in patients with NASH in the complex therapy with Metovitan.

Materials and methods. 36 patients with NASH were examined. 58.3% (21/36) of them were men and 41.7% (15/36) were women. The mean age of patients was 46.32 (95% CI 42.97–49.64). The main study group (MG) included 36 patients with NASH, were prescribed Metovitan 1 capsule 3 times a day. The control group (CG) included almost healthy individuals, $n = 18$. The patients were examined twice: before treatment and after five-week therapy. Rosuvastatin 10 mg once daily has been prescribed for all patients of the MG. Measuring a patient's body weight and height were taken and calculated body mass index (BMI). The level of alanine aminotransferases (ALT), asparagine aminotransferases (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB) in patient's serum were determined. Blood lipid spectrum was assessed by total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), triglycerides (TG) in the serum.

Results. The initial examination of patients with NASH revealed overweight (in 47.3%) and obesity (in 44.4%) of the patients. It has been accompanied by increasing of ALT, AST, GGT and ALP in the serum of patients of MG ($p < 0.05$) and lipid metabolism disorders. Losing 5% of total body weight and decrease of ALT and AST serum activity by 1.4 and 1.8 times ($p < 0.0001$), respectively, GGT by 2.5 times ($p = 0.001$) was shown in the group of NASH patients with Metovitan complex treatment in comparison to the initial examination. Simultaneously reducing of serum cholesterol levels by 1.3 times ($p < 0.0001$), LDL cholesterol – 1.7 times ($p < 0.0001$), TG – 1.4 times ($p < 0.0005$) and increasing of HDL cholesterol by 1.2 times ($p < 0.0001$) was detected in NASH patients.

Conclusion. Comprehensive treatment of the NASH patients with lifestyle modifications, dietary recommendations and the inclusion of statins and Metovitan (DL-methionine, vitamin E, B1, B3, zinc) promote weight loss, improve liver function and lipid profile.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, liver function state, lipid profile, rosuvastatin, Metovitan.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) являются одними из самых распространенных причин заболеваемости и смертности, приводящих к значительным нагрузкам на ресурсы системы

здравоохранения всех стран мира [12, 18–20]. Так, за период с 1980 по 2010 г. заболеваемость хроническими диффузными заболеваниями печени выросла в мире на 46%. Также вырос процент летальных исходов в наименее развитых странах Азии и Африки. Невозможно найти универсальный фактор, который бы объяснял причину повышения уровня смертности [18]. В странах с высоким уровнем экономического развития, таких как США, Австралия и страны Западной Европы, в структуре ХДЗП превалирует неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а в странах с низким уровнем экономического развития – хронический вирусный гепатит В и гепатит С [18, 19].

В последние десятилетия наблюдается отчетливая тенденция к росту заболеваемости НАЖБП, которая ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, гиперлипидемией и метаболическим синдромом [3, 10, 13–15, 17]. Согласно современной классификации выделяют следующие субтипы НАЖБП: неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [3]. Последний относится к прогрессирующим формам НАЖБП, что приводит к формированию фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 3, 9, 11].

Поэтому особенно важно определение факторов риска развития НАЖБП, и в первую очередь НАСГ. Многочисленными исследованиями доказано, что избыточный вес и ожирение способствуют росту риска НАЖБП [4, 7, 12, 21]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пациенты с индексом массы тела (ИМТ) 23–27,5 кг/м² имеют умеренный риск возникновения заболеваний, ассоциированных с ожирением, а пациенты с ИМТ выше 27,5 кг/м² – высокий риск [17, 21]. Особую диагностическую роль у пациентов с НАСГ отводят окружности талии (ОТ) [17, 21]. Превышение ОТ для мужчин свыше 94 см, а для женщин – свыше 80 см приводит к увеличению рисков возникновения коморбидной патологии даже при ИМТ, не превышающем нормальные значения [13–15, 17]. Риск развития и прогрессирования НАЖБП, особенно НАСГ-зависимого фиброза, увеличивается у пациентов старше 60 лет, и у лиц женского пола он более выражен, чем у лиц мужского пола [15, 17].

В зависимости от метода диагностики, возраста, пола, этнической принадлежности НАЖБП диагностируют у 17–46% взрослого населения [5], а распространенность четко возрастает в соответствии с частотой ожирения в популяции. Кроме того, средние показатели распространенности НАЖБП в мире составляют 25%, в то время когда показатели НАСГ колеблются в пределах 3–5% среди взрослого населения. Однако среди лиц с ожирением распространенность НАЖБП составляет 80%, а среди лиц с сахарным диабетом 2-го типа – 65% [5, 6].

По данным современных исследований, НАЖБП потенцирует формирование кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), которые в странах Европы являются основной причиной смертности пациентов с НАЖБП [1, 8]. Биохимические маркеры атеросклероза, а именно рост уровня триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже 1,0/1,3 ммоль/л для мужчин и женщин соответственно, встречаются чаще у пациентов с НАЖБП, чем в общей популяции [10].

Именно поэтому чрезвычайно важна своевременная диагностика НАЖБП, определение степени фиброза $\geq F2$ с применением неинвазивных тестов, шкал: FIB-4 (fibrosis-4 index), NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) fibrosis score (NFC) [4–6, 11, 16].

FIB-4 тест рассчитывают по формуле:

Возраст (годы) $\times$ АСТ (аспартатаминотрансфераза, Ед/л) / тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) $\times$ АЛТ (аланинаминотрансфераза, Ед/л).

Результаты оценивают:

- FIB-4 балл $\leq 1,3$ – наличие фиброза исключено;
- FIB-4 балл $> 1,3$ и $< 2,67$ – сомнительный/неубедительный фиброз;
- FIB-4 балл $\geq 2,67$ – вероятно имеющийся фиброз [6].

NFC-тест рассчитывают по формуле:

$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{наличие гипогликемии натошак / сахарный диабет (да} = 1, \text{ нет} = 0) + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ-соотношение} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$.

Результаты оценивают:

- NFC балл $< -1,455$ – наличие фиброза исключено;
- NFC балл $> -1,455$ – сомнительный/неубедительный фиброз;
- NFC балл $> 0,675$ – вероятно имеющийся фиброз [6].

Согласно современным стандартам с целью исключения F2 может быть предложено проведение эластографии. Использование одно-временно тестов, шкал и эластографии помогает исключить тяжелую степень фиброза F3–F4, наличие которого является показанием для направления пациента на биопсию печени [5].

Важно, что прогрессирование неалкогольного стеатоза в НАСГ происходит в течение 14 лет, а каждая стадия НАСГ-ассоциированного фиброза ухудшается каждые 7 лет. По данным клинического исследования [6], 20% пациентов с НАСГ-ассоциированным фиброзом F3 прогрессируют до цирроза за 2 года, а у 20% пациентов с НАСГ-ассоциированным циррозом с сохраненной функциональной способностью печени в течение 2 лет формируется декомпенсированный цирроз.

Таким образом, результаты современных клинических исследований подтверждают важность своевременной диагностики и лечения НАСГ, это позволит снизить показатели заболеваемости и смертности от НАСГ-ассоциированных заболеваний. Уменьшение массы тела на 7–10% приводит к нормализации уровня печеночных ферментов и улучшению гистологических показателей. Поэтому снижение веса пациентов является основной целью большинства программ, направленных на изменение образа жизни данной категории лиц [5].

Тактика ведения пациентов с НАСГ предполагает в первую очередь модификацию стиля и образа жизни. Следует отметить, что употребление алкоголя пациентами с НАСГ в дозах, недостаточных для развития алкогольного стеатоза, приводит к потенцированию прогрессирования НАСГ-ассоциированного фиброза [5–7, 16]. Существует

незначительное количество рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых отражены результаты медикаментозного лечения НАСГ [5]. На данный момент отсутствуют четкие международные рекомендации по проведению медикаментозной терапии пациентам с НАСГ [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать динамику показателей функционального состояния печени и липидного профиля у пациентов с НАСГ на фоне включения в состав комплексной терапии препарата Метовитан.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 36 пациентов с НАСГ, которые проходили амбулаторное лечение на базе областной консультативной поликлиники КП «Полтавская областная клиническая больница им. Н.В. Склифосовского Полтавского областного совета», из них 58,3% (21/36) составили мужчины и 41,7% (15/36) – женщины. Средний возраст пациентов – 46,32 (CI 95% 42,97–49,64) года.

В исследование включали пациентов с подтвержденным диагнозом НАСГ в соответствии с требованиями клинического протокола Министерства здравоохранения Украины от 06.11.2014 № 826 [2]. По данным эластографии у обследованных пациентов зафиксирована степень фиброза F0–F1 по METAVIR. В исследование не включали пациентов, злоупотребляющих алкоголем. У всех пациентов проведен скрининг хронических вирусных гепатитов В и С. В исследование включены пациенты с НАСГ с повышением активности печеночных ферментов до трех верхних пределов нормы и нарушениями липидного обмена. Наличие сахарного диабета 2-го типа являлось критерием исключения.

Основную группу составили 36 пациентов с НАСГ, которые соблюдали диетические рекомендации в соответствии с требованиями клинического протокола Министерства здравоохранения Украины от 06.11.2014 № 826 [2] и рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL – European Association for the Study of the Liver) [5], а также им был назначен препарат Метовитан, который в своем составе содержит DL-метионин – 291 мг, α -токоферола ацетат (витамин Е) – 7,5 мг, тиамин гидрохлорид (витамин В1) – 0,9 мг, никотинамид (витамин В3) – 0,68 мг, цинка сульфата гептагидрат, что эквивалентно цинку 0,03–0,14 мг. Метовитан назначали по 1 капсуле 3 раза в течение 5 недель.

Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц, из них 55,6% (10/18) – мужчины и 44,4% (8/18) – женщины, средний возраст составил 27,22 (CI 95% 23,35–31,10) года.

Оценку состояния пациентов проводили дважды: перед началом терапии и через 5 недель лечения. Пациентам проводили определение антропометрических показателей (рост, см; вес, кг), подсчитывали ИМТ по формуле: $\text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. ИМТ оценивали по критериям: нормальная масса тела – ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточная масса тела – ИМТ 25–29,9 кг/м², ожирение I степени – ИМТ 30–34,9 кг/м², II степени – ИМТ 35–39,9 кг/м², III степени – ИМТ более 40 кг/м² [20]. Определяли ОТ пациентов (см) с оценкой превышения 80 см для женщин и 94 см для мужчин [4, 20].

Функциональное состояние печени оценивали по показателям активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания общего билирубина (ОБ) в сыворотке крови пациентов.

Липидный спектр крови определяли по показателям содержания общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ в сыворотке крови.

По данным амбулаторных карт пациентов основной группы у 27,8% (10/36) выявлена ишемическая болезнь сердца, у 30,6% (11/36) – артериальная гипертензия, у 16,7% (6/36) – сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. С целью лечения сопутствующих КВЗ пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы. Всем пациентам основной группы назначали статины (розувастатин 10 мг/сутки в течение периода лечения).

Статистическая обработка показателей производилась на персональном компьютере Pentium 4 с использованием таблиц Excel Microsoft Office (2007) (США). Для проверки нормальности распределения данных использовали метод Шапиро – Уилка. Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики Стьюдента – Фишера. При нормальном распределении применяли таблицы критических точек распределения Стьюдента по критериям t и p . Подсчитывались среднее значение для каждого вариационного ряда (M) и его ошибки (m). Непараметрические результаты исследования рассчитывали по Вилкоксоу (W). Оценку взаимосвязи изучаемых показателей проводили с использованием корреляционного анализа по Пирсону (r). Различия показателей расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке антропометрических данных установлено, что средние значения показателя роста пациентов основной группы и практически здоровых лиц достоверно не отличались ($172,9 \pm 9,61$ (CI 95% 169,6–176,1) против $173,7 \pm 7,21$ (CI 95% 170,1–177,2) см, $p > 0,05$). Однако вес пациентов с НАСГ в 1,4 раза превышал показатель контрольной группы ($88,25 \pm 12,26$ (CI 95% 84,10–92,40) против $64,22 \pm 8,43$ (CI 95% 60,03–68,41) кг, $p < 0,0001$). При этом ИМТ пациентов основной группы был увеличен в 1,4 раза по сравнению с практически здоровыми лицами ($29,25 \pm 2,06$ (CI 95% 28,55–29,95) против $20,83 \pm 1,51$ (CI 95% 20,08–21,58) кг/м², $p < 0,0002$) (рис. 1).

У 8,3% (3/36) пациентов с НАСГ зафиксирован ИМТ в пределах нормы, у 47,3% (17/36) – избыточный вес, у 44,4% (16/36) пациентов – ожирение I степени. Ожирение носило абдоминальный характер. Показатель ОТ у мужчин превышал 94 см, а у женщин – 80 см, средние значения ОТ у пациентов с НАСГ составили $94,78 \pm 8,16$ (CI 95% 92,01–97,54) см.

При первичной оценке показателей биохимических печеночных тестов активность АЛТ, АСТ и ГГТП в сыворотке крови пациентов с НАСГ в 4,8, 2,9 и 3,6 раза соответственно ($p = 0,0002$) превышала показатели группы практически здоровых лиц (табл. 1).

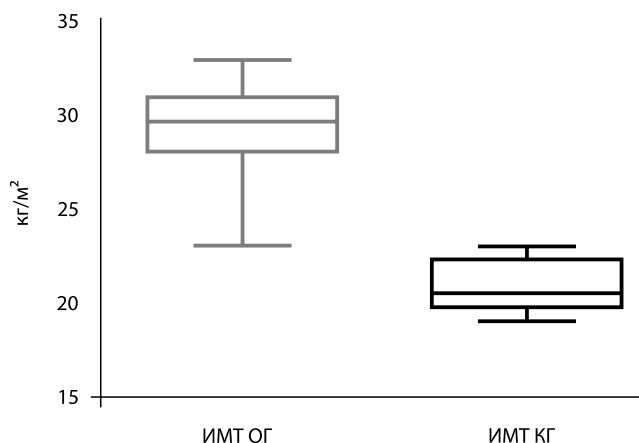


Рис. 1. Индекс массы тела пациентов с НАСГ

Примечание: р – достоверные отличия между показателями основной группы и практически здоровыми лицами.

Одновременно активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови возросла в 1,2 раза ($p=0,001$) по сравнению с нормой, а уровень общего билирубина у пациентов с НАСГ не отличался от практически здоровых лиц ($p>0,05$; табл. 1). Активность АСТ в сыворотке крови пациентов с НАСГ коррелировала с показателем ИМТ ($r=+0,48$; $p=0,01$).

Таблица 1
Показатели биохимических печеночных тестов у пациентов с НАСГ в динамике лечения, $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа (n=18)	Основная группа (n=36)		Р
		до лечения	после лечения	
АЛТ, Ед/л	14,78±4,84, CI 95% 12,37–17,19	72,39±10,73, CI 95% 68,76–76,02	50,47±11,84, CI 95% 46,47–54,48	$p_1=0,0002$; $p_2<0,0001$; $p_3=0,0002$
АСТ, Ед/л	19,06±3,79, CI 95% 17,17–20,94	56,81±12,59, CI 95% 52,54–61,07	31,06±9,75, CI 95% 27,75±34,36	$p_1=0,0002$; $p_2<0,0001$; $p_3=0,0002$
ГГТП, Ед/л	21,06±2,18, CI 95% 19,97–22,14	76,25±10,41, CI 95% 72,73–79,77	30,08±8,78, CI 95% 27,11–33,05	$p_1=0,0002$; $p_2=0,001$; $p_3=0,0001$
ЩФ, Ед/л	60,39±20,07, CI 95% 50,41–70,37	73,19±12,69, CI 95% 68,90–77,49	64,17±12,92, CI 95% 59,79–68,54	$p_1=0,001$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	10,06±2,85, CI 95% 8,63–11,48	15,12±2,92, CI 95% 14,13–16,11	13,99±2,85, CI 95% 13,03–14,96	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$

Примечание: достоверные отличия – p_1 – между показателями основной группы до лечения и контрольной группы; p_2 – между показателями основной группы до и после лечения; p_3 – между показателями основной группы после лечения и контрольной группы.

У всех пациентов с НАСГ во время первичного обследования диагностированы нарушения липидного обмена, которые характеризовались повышением содержания общего ХС в сыворотке крови в 1,5 раза ($p=0,0002$), ХС ЛПНП – в 2 раза ($p=0,0002$), ТГ – в 1,8 раза ($p=0,0009$), при одновременном снижении содержания ХС ЛПВП в 1,3 раза ($p=0,0002$) по сравнению с показателями практически здоровых лиц (табл. 2), что свидетельствует о наличии высокого риска развития и прогрессирования у данных пациентов КВЗ. Уровень общего ХС в сыворотке крови пациентов основной группы ассоциировался с весом, что подтверждено прямой корреляционной связью ($r=+0,39$; $p=0,04$).

Повторное обследование пациентов с НАСГ проводилось через пять недель комплексного лечения, включавшего модификацию образа жизни, выполнение диетических рекомендаций и назначение препарата Метовитан. У пациентов основной группы зафиксировано среднее снижение массы тела на 5% ($84,28 \pm 11,79$ (CI 95% 80,29–88,27) против $88,25 \pm 12,26$ (CI 95% 84,10–92,40) кг, $p<0,0002$) (рис. 2).

На фоне проведенного комплексного лечения с применением препарата Метовитан у пациентов с НАСГ наблюдалось уменьшение проявлений синдрома цитолиза, что характеризовалось снижением активности АЛТ и АСТ в 1,4 и 1,8 раза ($p<0,0001$) соответственно в сыворотке крови по сравнению с первичным обследованием (табл. 1). Одновременно наблюдалось снижение активности ГГТП в 2,5 раза ($p=0,001$) в сыворотке крови по отношению к показателям основной группы до лечения (табл. 1). Степень снижения активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови пациентов с НАСГ зависела от первичного уровня показателей, что подтверждается прямой корреляционной связью ($r=+0,55$; $p=0,004$ для АЛТ до и после лечения; $r=+0,47$; $p=0,003$ для АСТ до и после лечения). При повторном обследовании не было отмечено

Таблица 2
Показатели липидного обмена у пациентов с НАСГ до и после лечения, М $\pm$ т

Показатели	Контрольная группа (n=18)	Основная группа (n=36)		p
		до лечения	после лечения	
Общий ХС, ммоль/л	$4,41 \pm 0,50$, CI 95% 4,15–4,65	$6,74 \pm 0,78$, CI 95% 6,49–7,01	$5,19 \pm 0,28$, CI 95% 5,09–5,28	$p_1=0,0002$; $p_2<0,0001$; $p_3=0,0002$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,27 \pm 0,29$, CI 95% 2,12–2,41	$4,53 \pm 4,34$, CI 95% 4,72	$2,71 \pm 0,23$, CI 95% 2,63–2,78	$p_1=0,0002$; $p_2<0,0001$; $p_3=0,0002$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,42 \pm 0,07$, CI 95% 1,38–1,46	$1,06 \pm 0,13$, CI 95% 1,02–1,11	$1,26 \pm 0,14$, CI 95% 1,22–1,31	$p_1=0,0002$; $p_2<0,0001$; $p_3=0,0001$
ТГ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,22$, CI 95% 1,19–1,42	$2,42 \pm 1,04$, CI 95% 2,06–2,77	$1,76 \pm 0,60$, CI 95% 1,55–1,96	$p_1=0,0009$; $p_2=0,0005$; $p_3=0,001$

Примечание: достоверные отличия – p_1 – между показателями основной группы до лечения и контрольной группы; p_2 – между показателями основной группы до и после лечения; p_3 – между показателями основной группы после лечения и контрольной группы.

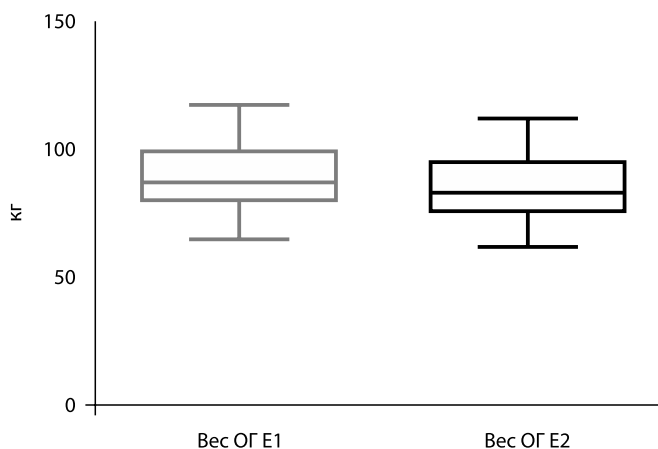


Рис. 2. Динамика показателя веса пациентов с НАСГ основной группы

Примечания: р – достоверные отличия между показателями основной группы до и после лечения; ОГ – основная группа; E1 – первичное обследование до лечения; E2 – вторичное обследование после лечения.

достоверной разницы в активности ЩФ и содержании ОБ в сыворотке крови по сравнению с первичным обследованием. Следует отметить, что после проведенного комплексного лечения в течение 5 недель показатели активности АЛТ, АСТ и ГГТП в сыворотке крови пациентов с НАСГ в 3,4 раза ($p=0,0002$), 1,6 раза ($p=0,0002$) и 1,4 раза ($p=0,0001$) соответственно превышали показатели практически здоровых лиц (табл. 1), что доказывает необходимость продолжения терапии с соблюдением диетических рекомендаций и изменения образа жизни.

После проведения комплексного лечения с модификацией образа жизни пациентов с НАСГ и назначения им препарата Метовитан у пациентов наблюдалось уменьшение проявлений атерогенной дислипидемии. При повторном обследовании в сыворотке крови пациентов с НАСГ зафиксировано снижение содержания общего ХС в 1,3 раза ($p<0,0001$), ХС ЛПНП – в 1,7 раза ($p<0,0001$), ТГ – в 1,4 раза ($p<0,0005$) при одновременном увеличении концентрации ХС ЛПВП в 1,2 раза ($p<0,0001$) по сравнению с первичным обследованием. Следует отметить, что после 5 недель комплексного лечения показатели липидного обмена пациентов с НАСГ не достигли нормальных значений, а именно уровни общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови пациентов основной группы в 1,17 раза ($p=0,0002$), 1,19 раза ($p=0,0002$) и в 1,3 раза ($p=0,001$) соответственно превышали показатели практически здоровых лиц. Содержание ХС ЛПВП было ниже в 1,12 раза ($p=0,0001$) по сравнению с группой практически здоровых лиц (табл. 2).

Таким образом, применение комплексного лечения пациентов с НАСГ с модификацией стиля и образа жизни, соблюдением диетических рекомендаций, предусматривающих создание энергетического дефицита преимущественно за счет исключения легкоусвояемых углеводов, способствует уменьшению проявлений синдрома цитолиза и атерогенной дислипидемии. По данным EASL (2021), ограничение калорий

приводит к снижению массы тела и уменьшению содержания жира в печени вне зависимости от состава макроэлементов в рационе [6]. Дополнительное включение в состав комплексной терапии Метовитана позволяет воздействовать на ведущие патогенетические механизмы развития НАЖБП. Такой эффект обусловлен действием компонентов препарата. В состав Метовитана входит DL-метионин, дефицит которого является причиной развития стеатоза печени. Эффективность витамина Е в комбинации с препаратами гепатопротекторного действия при лечении пациентов с НАСГ доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Так, длительное применение витамина Е с урсodeзоксихолевой кислотой (6 месяцев) и орлистатом (36 недель) приводит к улучшению композитного гистологического индекса и уменьшению степени стеатоза печени [4]. Включение в состав схем лечения пациентов с НАСГ витаминов группы В потенцирует положительное метаболическое влияние других компонентов препарата [2]. Следовательно, применение комплексного подхода в лечении пациентов с НАСГ позволяет получить положительный результат и предотвратить формирование НАЖБП-ассоциированных осложнений.

■ ВЫВОДЫ

1. Нарушения биохимических печеночных тестов у пациентов с НАСГ характеризуются ростом активности АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$).
2. На фоне НАСГ наблюдается развитие нарушений липидного обмена с увеличением содержания общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ при одновременном снижении ХС ЛПВП ($p < 0,05$).
3. Включение в состав комплексной терапии пациентов с НАСГ с дислипидемией Метовитана позволило на фоне снижения массы тела пациентов и приема розувастатина улучшить показатели биохимических печеночных тестов и уменьшить проявления атерогенной дислипидемии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Skrypnyk I., Shcherbak O., Maslova H. (2017) Vplyv nealkoholnoho steatohepatytu na charakter perebihu ta prohresuvannya ishemičnoї khvoroby sertsia [The nonalcoholic steatohepatitis influence on the course and progression of ischemic heart disease]. *Wiadomości Lekarskie*, no 2 (I), pp. 236–40. (in Ukrainian)
2. *Unified clinical protocol "Non-alcoholic steatohepatitis". Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated 06.11.2014.* (in Ukrainian)
3. Fadeenko G.D., Kushnir I.E., Mozhina T.L., Chernova V.M., Solomenceva T.A. (2019) Rol' syvorotochnykh biomarkerov v diagnostice nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [The role of serum biomarkers in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease]. *Suchasna gastroenterologiya*, no 3, pp. 58–65. (in Russian)
4. Eslam M., Sanyal A.J., George J. (2020) MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, no 158 (7), pp. 1999–2014.
5. European Association for the study of the liver (2016) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, no 64, pp. 1388–1402.
6. Francque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Dörner R., Lazarus J.V. (2021) Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports*, no 3 (5). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>.
7. Huang T.D., Behary J., Zekry A. (2020) Non-alcoholic Fatty Liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J.*, no 50 (9), pp. 1038–47.
8. Ismaiel A., Dumitrascu D.L. (2019) Cardiovascular Risk in fatty liver disease: The Liver-Heart Axis – Literature Review. *Front Med.*, no 6, p. 202.
9. Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Masuzaki R., Moriyama M., Omata M. (2020) Molecular Mechanisms: Connections between Nonalcoholic Fatty Liver disease, Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.*, no 21 (4), p. 1525.

10. Katsiki N., Mikhaliadis D.P., Mantzoros C.S. (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*, no 65 (8), pp. 1109–23.
11. Kwok R., Tse Y.K., Wong G.L.H., Ha Y., Lee A.U., Ngu M.C. (2014) Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease – the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, no 39 (3), pp. 254–69.
12. Marcellin P., Kutala B.K. (2018) Liver diseases: a major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.*, no 38 (suppl. 1), pp. 2–6.
13. *Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO 11 October 2017 News Release LONDON.* Available at: <https://www.who.int/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who>.
14. World Health Organization (WHO) *Obesity and overweight.* Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
15. *World Obesity Facts.* Available at: <https://renewbariatrics.com/obesity-rank-by-countries/>.
16. Wu J., Li H., Xu Z., Ran L., Kong L.Q. (2021) Population-specific cut-off points of fatty liver index for the diagnosis of hepatic steatosis. *J Hepatol*, no 75 (3), pp. 726–8.
17. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. (2018) Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, no 15 (1), pp. 11–20.
18. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B.C., Mostafa I., Bugianesi E. (2019) Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, no 69 (6), pp. 2672–82.
19. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence incidence, and outcomes. *Hepatology*, no 64 (1), pp. 73–84.
20. Younossi Z.M. (2019) Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of hepatology*, no 70 (3), pp. 531–44.
21. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D. (2015) European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*, no 8 (6), pp. 402–24.

Подана/Submitted: 29.11.2021

Принята/Accepted: 30.11.2021

Контакты/Contacts: recipe@recipe.by