

8. Chapel H., Geha R., Rosen F. // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – V.132. – P.9–15.  
9. Chapel H. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – V.13. – P.623–629.  
10. Chapel H.M., Spickett G.P., Ericson D. et al. // J. Clin. Immunol. – 2000. – V.20. – P.94–100.  
11. Cunningham-Rundles and Bodian // Clin. Immunol. – 1999. – V.92. – P.34–48.  
12. Gardulf A., Nicolay U., Asensio O. et al. // J. Clin. Immunol. – 2006. – V.26. – P.177–185.  
13. Looney R.J., Huggins J. // Best. Pract. Res. Clin. Haematol. – 2006. – V.19. – P.3–25.  
14. Lucas M. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – V.128. – P.1354–1360.  
15. Martin T.D. // Int. Immunopharmacol. – 2006. – V.6. – P.517–522.  
16. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. – New York: Oxford University Press Inc, USA, 2007.  
17. Park M.A., Li J.T., Hagan J.B. et al. // Lancet. – 2008. – V.372. – P.489–502.  
18. Plebani A. // Clin. Immunol. – 2002. – V.104. – P.221–230.  
19. Scott-Taylor T.H., Green M.R., Eren E., Webster A.D. // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – V.138. – P.484.  
20. Shehata N., Palda V., Bowen T. et al. // Transfus. Med. Rev. – 2010. – V.4. – P.28–50.  
21. Siegel J. // Pharmacotherapy. – 2005. – V.25. – P.78–84.  
22. Sorensen R.U., Moore C. // Pediatr. Clin. North Amer. – 2000. – P.47. – P.1225–1252.

Поступила 21.03.2014 г.

Статья размещена на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

## Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение и возможности объективной оценки его эффективности в амбулаторной практике

Хурса Р.В., Месникова И.Л., Яковлева Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Khursa R.V., Mesnikova I.L., Yakovleva E.V.  
Belarusian State Medical University, Minsk

### Nonalcoholic fatty liver disease: treatment and possibilities of the objective estimation of its efficiency in out-patient practice

**Резюме.** В амбулаторных условиях проведено открытое проспективное исследование в двух параллельных группах пациентов (49 чел.) с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП): оценивалась эффективность лечения гепатопротекторами холудексаном (группа 1) и эссенциальными фосфолипидами (группа 2). Наряду с традиционными клинико-биохимическими параметрами исследовались показатели качества жизни и неспецифической адаптации организма. Использование холудексана привело к улучшению клинической симптоматики, функциональных печеночных тестов, к снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, а также к достоверному улучшению качества жизни по большинству шкал данного показателя и к улучшению неспецифической адаптации организма (нервно-психической и иммунно-эндокринной). В группе пациентов, получавших эссенциальные фосфолипиды, значимого улучшения по использованным показателям не произошло. Качество жизни и состояние неспецифической адаптации организма могут использоваться в амбулаторной практике как объективные критерии эффективности лечения НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, лечение, холудексан, эссенциальные фосфолипиды, качество жизни, неспецифическая адаптация.

Медицинские новости. – 2014. – №5. – С. 51–58.

**Summary.** Opened cohort research in 2 parallel groups of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NFLD) was spent. Efficiency of treatment by cholestyramine (group 1) and by essential phospholipids (group 2) was estimated by traditional clinical-biochemical parameters, a life quality and nonspecific adaptation of an organism (neuro-psychical and immune-endocrine adaptation) were investigated also. The treatment by cholestyramine has led to improvement of clinical semiology, of functional hepatic tests, of life quality on the majority of scales and to significant improvement of nonspecific adaptation of an organism. In group of patients who was treated by essential phospholipids, significant improvement on all objective indicators has not occurred. Life quality and the state of non-specific adaptation of organism can be used in outpatient practice as objective criteria of treatment effectiveness of non-alcoholic adipose liver disease.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, treatment, cholestyramine, essential phospholipids, a life quality, nonspecific adaptation.

Meditsinskie novosti. – 2014. – N5. – P. 51–58.

В амбулаторной терапевтической практике в последние годы наблюдается тенденция к распространению такого заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), чаще всего оно встречается в качестве сопутствующей «находки» при полиморбидной патологии, реже – в качестве самостоятельной проблемы. В разных странах эта форма поражения печени отмечается у 20–30% взрослого населения, причем заболеваемость неуклонно растет, в том числе в странах с традиционным преимущественно вегетарианским питанием. По данным популяционного

русского исследования DIREG-L01903, включавшего 30 754 человека, распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 27%, занимая первое место среди всех заболеваний печени [4, 5].

Под жировой болезнью печени подразумевается самостоятельное заболевание или синдром, обусловленные **жировой дистрофией** печеночных клеток (синонимы: **жировой гепатоз**, стеатоз печени, **жировая печень**, «жирная печень»). На этапе дистрофических изменений стеатоз печени является доброкачественным заболеванием с возможностью

обратного развития морфологических нарушений. Однако накопление жира в печени в виде триглицеридов (крупнокапельное ожирение) или в виде преимущественно жирных кислот (мелкокапельное ожирение, более опасное в прогностическом плане) может сопровождаться мезенхимальной воспалительной реакцией, что знаменует переход к более серьезной форме заболевания – стеатогепатиту. Свободные жирные кислоты – это высокоактивный субстрат перекисного окисления липидов, его накопление приводит к повреждению мембран и к некрозу клеток,

к развитию воспалительных изменений и фиброза. Поэтому одной из форм жировой болезни может быть и цирроз печени.

**Причины жировой дистрофии печени** многообразны [10]:

– нарушения питания: белковая недостаточность, голодание, резкая потеря массы тела (в силу разных причин, в том числе при заболеваниях, сопровождающихся мальабсорбцией) и др.;

– лекарственные средства: аспирин, блокаторы медленных кальциевых каналов, амиодарон, глюкокортикостероиды и др.;

– наркотики, ряд токсичных для печени химических веществ (в том числе фитотоксинов, содержащихся во многих «лекарственных» травах, микотоксинов, загрязняющих продукты питания и др.);

– метаболические и генетические нарушения и заболевания: сахарный диабет и инсулинорезистентность, болезнь Вильсона – Коновалова, липодистрофия и др.;

– алкоголь (поэтому стеатоз может быть одной из форм алкогольной болезни печени).

Основным критерием, отличающим алкогольные стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени от НАЖБП, является установленный факт употребления пациентом алкоголя в гепатотоксических дозах: для мужчин – более 40 г в сутки (в пересчете на чистый этанол), для женщин – более 20 г в сутки.

НАЖБП характеризуется преимущественно крупнокапельной жировой дистрофией, чаще всего заболевание протекает в форме стеатоза («жирная печень»), реже – стеатогепатита, цирроз отмечается редко (3% среди разных клинико-морфологических вариантов заболевания по данным [4]).

В патогенезе НАЖБП важную роль играет инсулинорезистентность, а к факторам риска этого заболевания относятся ожирение (в том числе абдоминальное даже при нормальном индексе массы тела), сахарный диабет 2 типа, гипертриглицеридемия. Эти обстоятельства позволяют многим специалистам рассматривать НАЖБП как «печеночную манифестацию» метаболического синдрома [8, 9].

НАЖБП чаще всего имеет бессимптомное течение и обнаруживается случайно при обследовании пациента по поводу артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета или других заболеваний. Пациенты могут жаловаться на общую слабость, дискомфорт в правом подреберье, тошноту, сниженный аппетит, редко встречаются кожный зуд и другие неспецифические симптомы.

При физикальном обследовании может определяться избыточная масса

тела или абдоминальное ожирение, несколько увеличенная печень, безболезненная, со слегка уплотненным гладким закругленным краем, при УЗИ органов брюшной полости выявляется умеренная гепатомегалия, повышенная эхогенность органа, нечеткость сосудистого рисунка. В биохимических показателях крови отмечается умеренно повышенная активность (не более четырех норм) ферментов аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ и АСТ соответственно), а также «ферментов холестаза» – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), иногда – небольшая гипербилирубинемия. Характерна дислипидемия: повышение триглицеридов, снижение холестерина-ЛПВП. Эти биохимические изменения имеют неспецифический характер и могут встречаться при других заболеваниях печени, поэтому требуется дифференциальная диагностика с вирусными и другими гепатитами, с алкогольной болезнью печени.

Наиболее достоверный диагностический критерий НАЖБП и ее формы – пункционная биопсия печени, однако вопрос о ее целесообразности должен решаться индивидуально, с учетом риска и стоимости процедуры, благоприятного прогноза заболевания у большинства пациентов, а также отсутствия специфических методов лечения данной патологии. Поэтому в амбулаторной практике диагноз базируется на совокупности клинических данных, наличия факторов риска НАЖБП, учета результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также исключения гепатита вирусной, лекарственной, алкогольной и другой этиологии.

**Лечение НАЖБП** предполагает, прежде всего, устранение факторов риска, нормализацию образа жизни, устранение психотравмирующих ситуаций. Следует исключить (или значительно ограничить) прием гепатотоксических медикаментов и алкоголя, чрезмерную инсоляцию, активные тепловые физиотерапевтические процедуры.

При индексе массы тела (ИМТ), превышающем 25 кг/м<sup>2</sup>, что указывает на избыточную массу, необходимо предпринять все возможные меры по ее нормализации, избегая чрезмерно быстрого снижения (в идеале 0,5–1 кг в неделю), поскольку последнее чревато возрастанием риска развития подострого стеатогепатита и желчно-каменной болезни.

Показана регулярная физическая активность, умеренные аэробные нагрузки: ходьба в среднем темпе по 30–40 минут

ежедневно, плавание. Физические нагрузки повышают чувствительность тканей к инсулину, способствуют уменьшению жировой клетчатки внутренних органов, уменьшают степень стеатоза печени.

Диетические рекомендации при НАЖБП предполагают ограничение легкоусвояемых углеводов, насыщенных жиров, поваренной соли, при ожирении – снижение калорийности пищи. Рацион должен содержать достаточное количество белка и липотропных продуктов (творог и кисломолочные продукты, овсяная и гречневая крупы и др.), продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами группы В и аскорбиновой кислотой, овощей и спелых фруктов. При кулинарной обработке копчение и жарение не допускается, используется отваривание или запекание. Сливочное и растительные масла (оливковое, подсолнечное, кукурузное и др.) добавляют в готовые блюда.

С целью поддержки нормальной кишечной микрофлоры и уменьшения токсического воздействия веществ, поступающих из кишечника, полезны кисломолочные продукты, обогащенные бифидобактериями, лактулозой, ацидофильной флорой и др. При наличии симптомов нарушенного пищеварения могут использоваться ферментные препараты, не содержащие желчи: панкреатин (панкреатин, мезим 10 000, креон и др.), солизим и др.

Единые стандарты медикаментозной терапии НАЖБП не разработаны. Из медикаментозных средств используются:

1) препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину (инсулиносенситайзеры): бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (глитазоны), основным показанием к назначению которых является доказанная инсулинорезистентность;

2) разнородная группа средств, так называемых «гепатопротекторов», которые благотворно влияют на печеночный метаболизм: стабилизируют клеточные мембраны, повышают устойчивость органа к токсическим воздействиям, усиливают его детоксикационную функцию, имеют антиоксидантный эффект, нормализуют обмен липидов и белков и т.п. К «гепатопротекторам» относятся:

– эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), представленные препаратами эссенциале форте, эссенциале Н, эссенцикапс, эссенсил форте и др. Активным началом ЭФЛ служат эфиры холинфосфорной кислоты и полиненасыщенных жирных кислот, главным образом незаменимой линолевой кислоты, поэтому препараты этой группы должны оказывать мембраностабилизирующее, антиоксидантное, анти-

фибротическое действие, нормализовать метаболические процессы;

– флавоноиды расторопши пятнистой (особенно силимарин, в состав которого входят силибинин, силихристин и др.). Они ингибируют перекисное окисление липидов, оказывают антиоксидантное, противовоспалительное антифибротическое и мембраностабилизирующее действие, ускоряют регенерацию гепатоцитов. Основные препараты расторопши: карсил, легалон, силибор;

– урсодезоксихолевая кислота (УДХК), представленная такими препаратами, как урсосан, урсосфальк, урсо, урсокапс, холудексан и др. Это гидрофильная желчная кислота, которая помимо общеизвестного свойства «растворять» холестериновые камни в желчном пузыре оказывает мембраностабилизирующее, холеретическое действие, участвует в регуляции метаболизма липидов, глюкозы и др. В последние годы многими исследованиями доказана ее эффективность при различных заболеваниях печени, особенно сопровождающихся холестазом.

Определенными «гепатопротективными» свойствами обладают также некоторые препараты различных фармакологических групп, активные вещества которых участвуют в физиологических биохимических реакциях организма. Например, адеметионин (гептрал) оказывает антидепрессивное, регенерирующее, антиоксидантное, нейропротективное и другие положительные действия. Он наиболее показан при токсических поражениях печени, при холестазах. Разнообразные влияния на метаболические процессы, в том числе в печени, присущи тиотриазолину, милдронату, витамину Е и витаминам группы В, липоевой кислоте, метионину, кокарниту, некоторым аминокислотам (тавамин), глицирризиновой кислоте (фосфоглив) и другим веществам, однако доказательная база об их эффективности для лечения заболеваний печени и, в частности, НАЖБП пока недостаточная.

Ожидаемый эффект от использования гепатопротекторов в краткосрочной перспективе – снижение повышенной активности ферментов цитолиза и холестаза, в долгосрочной перспективе – предупреждение развития стеатогепатита и фиброза органа, нормализация белкового и липидного обмена в печени.

Учитывая длительное (многoletнее) течение НАЖБП, на протяжении которого могут чередоваться периоды улучшения и ухудшения функционального состояния печени (по данным биохимического исследования крови), клиническая кар-

тина скудная, а УЗИ-признаки стеатоза стабильны, для амбулаторной практики актуально использование и других критериев эффективности терапии, помимо традиционных клинико-биохимических. В качестве таких критериев могут оказаться полезными показатели качества жизни (КЖ) и неспецифической адаптации организма.

Нами проведен амбулаторный курс лечения НАЖБП с использованием гепатопротекторов разных групп (УДХК и ЭФЛ) и дана оценка его эффективности с помощью комплекса критериев, включающего наряду с традиционными клинико-биохимическими параметрами показатели качества жизни и неспецифической адаптации организма.

Исследование выполнялось в течение полугода в амбулаторных условиях нескольких поликлиник города Минска как открытое проспективное в двух параллельных группах пациентов. В исследовании участвовали 49 пациентов. Критерии включения в исследование:

– мужчины и женщины в возрасте до 65 лет, с установленным диагнозом НАЖБП (по клинико-лабораторным данным и результатам ультразвукового исследования), в том числе на фоне ожирения, сахарного диабета и др.;

– отсутствие критериев исключения;

– информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

– высокий риск алкогольного поражения печени по опроснику AUDIT (более 8 баллов) [1];

– наличие маркеров вирусных гепатитов;

– беременность и лактация;

– наличие признаков острой бактериальной инфекции, туберкулеза и других хронических инфекционных заболеваний в фазе обострения;

– хронические неинфекционные заболевания в стадии декомпенсации, или требующие постоянного приема нескольких препаратов (более трех), или глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов;

– наличие сердечной недостаточности выше XCH 2-го функционального класса по NYHA или угрожающих жизни осложнений;

– наличие противопоказаний к назначению препаратов УДХК;

– непереносимость УДХК в анамнезе.

Продолжительность лечения и наблюдения за каждым пациентом составила 6 недель. Все пациенты были тщательно обследованы клинически (анамнез с использованием опросника AUDIT, физикальное обследование), выполнены исследова-

ние сыворотки крови на маркеры вирусных гепатитов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Оценивалось наличие факторов курения, избыточного употребления поваренной соли, жидкости, кофе, регулярных занятий физкультурой.

Дважды (в начале и в конце наблюдения) проведены общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови с исследованием функциональных печеночных тестов (билирубина, активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, альдолазы), холестерина общего и его форм (холестерин липопротеидов низкой (ХЛПНП) и высокой (ХЛПВП) плотности) и др.

Трижды за период наблюдения (исходно, через 3 недели и через 6 недель) исследовалась выраженность диспепсических проявлений с полуколичественной оценкой от 0 баллов (нет жалоб) до 3 баллов (сильно выражены, постоянные); проводилась скрининговая оценка нервно-психической адаптации (по опроснику И.Н. Гурвича) в баллах [3] и иммуно-эндокринной адаптации (по опроснику Л.Х. Гаркави) [2] с качественной ее оценкой: «здоровье» (физиологическая норма адаптации), «предболезнь» (донозологическое состояние), «болезнь» (срыв адаптации); оценивалось качество жизни (КЖ) по валидированной нами русскоязычной версии общего опросника RAND-36, включающего 36 вопросов, разделенных на 9 шкал: PF (физическое функционирование), RP (ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья), RE (ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами), EF (энергичность/усталость), EW (эмоциональное самочувствие), SF (социальное функционирование), BP (телесная боль), GH (общее восприятие здоровья) и HN (сравнение самочувствия с предыдущим годом). Результаты представляются в баллах от 0 до 100, более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья [6]. Условным «эталоном» исходного КЖ служили 30 практически здоровых людей с сопоставимыми гендерно-возрастными характеристиками [7].

Все пациенты после получения информированного согласия о содержании исследования были распределены на две группы, в которых для лечения НАЖБП был назначены разные препараты.

В группе 1 (33 пациента) использовался препарат УДХК **Холудексан** (World Medicine) в стандартной дозе 600 мг/сут (по 2 капсулы однократно вечером).

В группе 2 (16 пациентов) использовались эссенциальные фосфолипиды

по 1–2 капсулы (с учетом ИМТ) 3 раза в день.

Холудексан, появившийся недавно на отечественном фармацевтическом рынке, отличается от других УДХК повышенным содержанием действующего вещества в капсуле – 300 мг (в других препаратах этой группы 250 мг). Среди показаний к его назначению (неосложненная желчно-каменная болезнь, острые и хронические вирусные гепатиты, токсические повреждения печени, хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз печени и склерозирующий холангит, холестази иной этиологии, в том числе у беременных женщин, билиарный рефлюкс с эзофагитом, гастритом и билиарная дисфункция) значится и НАЖБП.

При формировании групп рандомизация не проводилась, учитывался предыдущий опыт лечения гепатопротекторами и приверженность пациентов к использованию определенных лекарственных средств. На протяжении болезни эпизодическое лечение НАЖБП короткими курсами (3–5 недель) использовали 11 пациентов группы 1, в том числе препаратами УДХК 4 чел., остальные применяли ЭФЛ, препараты расторопши, ЛИВ-52. В группе 2 половина пациентов (6 чел.) также эпизодически лечились, предпочитая ЭФЛ, один пациент использовал ранее гептрал и карсил.

Завершили исследование 29 пациентов группы 1 и 12 пациентов группы 2. Причины выбытия из исследования: нарушение протокола исследования, добровольное желание пациента – 2 чел. в группе 1 и 4 чел. в группе 2. Одна пациентка группы 1 выбыла через 3 недели от начала исследования по ее желанию в связи с усилением билиарной дисфункции (боли в верхней половине живота, горечь во рту), возникавшей у нее и ранее, по поводу чего в качестве самолечения часто использовался алкоголь. Еще одна пациентка этой группы отказалась от дальнейшего участия, так как при повторном биохимическом исследовании крови у нее при положительной динамике самочувствия несколько увеличились показатели АСТ и АЛТ (с 33 и 29 ммоль до 46 и 52 ммоль/час · л соответственно).

Качественная характеристика эффективности лечения (без эффекта, умеренный эффект, хороший эффект) давалась в конце наблюдения как врачом (по традиционным клиничко-биохимическим параметрам), так и пациентом (по субъективным представлениям).

Значения количественных величин представлялись в виде средних и стан-

дартных ошибок ( $M \pm m$ ) или, при рас-пределениях, отличных от нормального, в виде медианы и квартилей (нижних и верхних) – Me (25%; 75%). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента (при нормальном распределении) и непараметрическим критериям Манна–Уитни и Вилкоксона (при распределениях, отличных от нормального). Сравнение частотных характеристик проводили с использованием  $\chi^2$ . Различия между параметрами считали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Вычисления проводились с использованием программного пакета Statistics for Windows 6.0.

Дозы и режим употребления алкоголя по опроснику AUDIT в обеих группах соответствовали низкому риску повреждения печени (менее 8 баллов), что в совокупности с тщательно собранным анамнезом и физикальным обследованием (отсутствие внешних стигм злоупотребления алкоголем) позволило с большой долей вероятности исключить алкогольный характер заболевания.

Некоторые клинические характеристики приведены в табл. 1. Пациенты обеих групп имели повышенный средний ИМТ и низкую физическую активность, при этом большинство из них не курили, не злоупотребляли в питании кофе, жидкостью. В группе 2 эти вредные привычки отмечались несколько чаще, а избыточное употребление поваренной соли отметили 50% пациентов, что достоверно больше, чем в группе 1 ( $p < 0,05$ ). В группе 1 были меньшими, чем в группе 2, длительность заболе-

вания НАЖБП, величина ИМТ и проявления клинических симптомов. Причем в обеих группах клинические симптомы были выражены незначительно, реже – умеренно и, в основном, эпизодически. Постоянных и выраженных симптомов (3 балла) у пациентов обеих групп не было. Небольшое увеличение печени (1–3 см) было у 11 пациентов группы 1 и у 5 пациентов группы 2, эпизодический слабый кожный зуд отметили 5 пациентов группы 1 и один пациент группы 2.

Неработающих лиц было 7 чел. в группе 1 (пенсионеры по возрасту, в том числе два инвалида II группы), в группе 2 – один человек. Среди работающих преобладали лица умственного труда: в группе 1 – 55,2% (16 чел.), в группе 2 – 83,3% (10 чел.). Подавляющее большинство работающих пациентов обеих групп как неблагоприятные производственные факторы отметили чрезмерное психоэмоциональное напряжение, командировки, работу в ночную смену: 58,6% (17 чел.) 1-й группы и 83,3% (10 чел.) 2-й группы.

У всех пациентов обеих групп НАЖБП сочетался с какой-либо хронической патологией, чаще всего с АГ, в том числе с ИБС: у 79,3% (23 чел.) 1-й группы и у 91,7% (11 чел.) 2-й группы.

В группе 1 отмечена патология желудочно-кишечного тракта (вне обострения на момент исследования): хронический гастрит, язвенная болезнь, синдром раздраженной кишки – у 20,7% (6 чел.); хронический холецистит, ЖКБ и постхолецистэктомический синдром – у 17,2%

**Таблица 1** Некоторые клинические характеристики пациентов групп наблюдения,  $M \pm m$  или Me (25%; 75%)

Показатель	Группа 1	Группа 2
Женский пол, % (абс.)	66,5% (19 чел.)	41,7% (5 чел.)
Мужской пол, % (абс.)	34,5% (10 чел.)	58,3% (7 чел.)
Возраст, лет	54,6 $\pm$ 2,5	50,3 $\pm$ 2,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5 $\pm$ 0,8*	32,8 $\pm$ 1,0
Курение, % (абс.)	20,7% (6)	41,7% (5)
Избыточное употребление Na Cl, % (абс.)	17,2% (5)*	50,0% (6)
Избыточное употребление воды, % (абс.)	20,7% (6)	41,7% (5)
Избыточное употребление кофе, % (абс.)	17,2% (5)	30,8% (4)
Регулярные занятия физкультурой, % (абс.)	13,8% (4)	16,7% (2)
Давность заболевания НАЖБП, лет	2,0 (1,0; 5,0)*	7,0 (6,5; 8,0)
Общая слабость, баллы	1,0 (0,0; 1,0)*	1,0 (1,0; 2,0)
Дискомфорт в правом подреберье, баллы	1,0 (1,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)
Тошнота, баллы	0,0 (0,0; 0,0)*	1,0 (0,0; 1,0)

Примечания: 1) симптомы: 0 баллов – нет; 1 балл – иногда, слабые; 2 балла – умеренные, достаточно постоянно; 2) \* $p < 0,05$  при сравнении групп.

Рисунок 1 Исходные значения некоторых биохимических показателей сыворотки крови у пациентов групп наблюдения

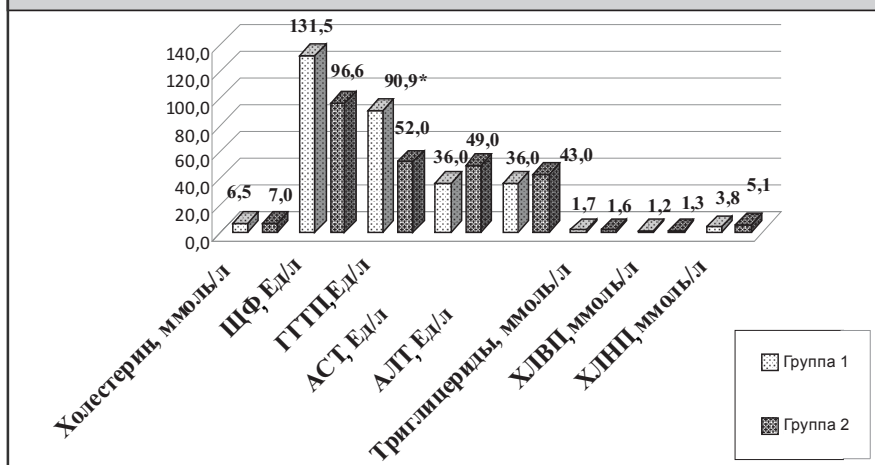
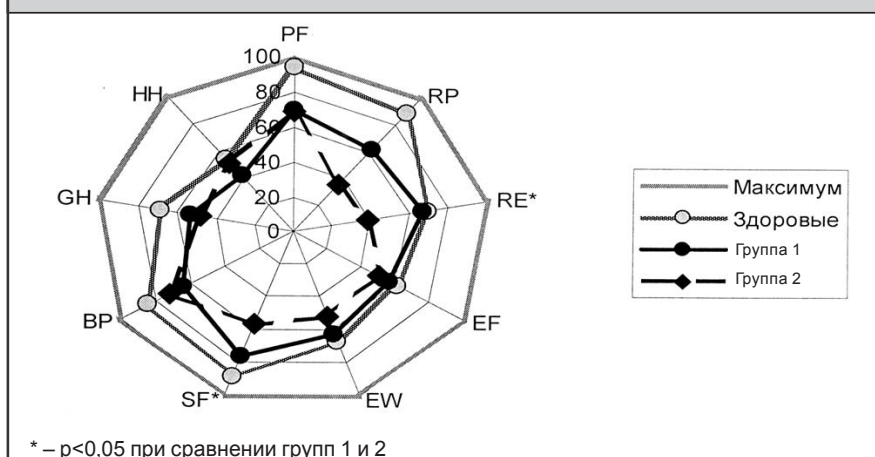


Рисунок 2 Исходное качество жизни пациентов групп наблюдения



Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Исходно	Через 6 недель	Исходно	Через 6 недель
Холестерин, ммоль/л	6,55±0,31	6,37±0,27	7,04±0,30	6,54±0,25*
Билирубин, мкмоль/л	13,15 (9,00; 19,50)	11,90 (8,90; 15,60)	11,00 (10,00; 14,90)	12,07 (9,10; 16,10)
ЩФ, Ед/л	131,52±22,37	93,87±10,49*	96,64±4,73	92,30±3,46
ГГТП, Ед/л	90,85 (54,00; 119,00)	67,00* (38,93; 110,00)	52,00 (48,00; 64,00)	50,00 (44,00; 60,00)
АСАТ, Ед/л	36,00 (27,63; 82,80)	32,08* (21,00; 42,00)	49,00 (40,00; 53,00)	44,00 (41,00; 46,50)
АЛАТ, Ед/л	36,00 (28,10 71,00)	26,00* (17,20; 48,00)	43,00 (40,00; 48,00)	45,00 (43,00; 49,00)
Триглицериды, ммоль/л	1,72 (1,14; 2,88)	2,20 (1,10; 4,88)	1,60 (1,20; 2,90)	2,10 (1,07; 5,00)
ХЛВП, ммоль/л	1,23 (1,08; 1,48)	1,30 (1,12; 1,50)	1,30 (1,10; 1,50)	1,25 (1,15; 1,45)
ХЛНП, ммоль/л	3,80±0,63	4,11±0,39	5,14±1,20	4,83±1,4
Мочевая кислота, ммоль/л	0,47±0,04	0,45±0,04*	–	–

Примечание: \* – значимые различия показателя с исходным значением, p<0,05.

(5 чел.). Из прочих заболеваний по 1–2 чел. имели гипотиреоз, псориаз, бронхиальную астму, ревматоидный артрит, хронический пиелонефрит, тонзиллит, нейрциркуляторную дистонию, подагру. Сахарный диабет (СД) был у 10,3% (3 чел.).

Среди пациентов группы 2 хронический гастрит и холецистит имели два человека (16,6%), еще два – остеохондроз позвоночника, СД отмечен у 33,3% (4 чел.).

Пациенты с АГ обеих групп получали стандартную гипотензивную терапию, главным образом ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (в основном, лизиноприл) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторы, индапамид. Метформин использовал только один пациент с СД (из группы 1), статины также были назначены только одной пациентке.

Общие анализы крови и мочи пациентов обеих групп не выходили за пределы нормы как в начале исследования, так и в конце; исходные биохимические показатели характеризовались незначительным повышением холестерина, активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП, причем статистически значимые отличия между группами были только в активности ГГТП, которая в группе 1 была выше, чем в группе 2 (рис. 1, табл. 2).

Исходные показатели КЖ пациентов обеих групп наблюдения были значительно ниже, чем в «эталонной» группе здоровых лиц, по шкалам физического здоровья и функционирования, социального функционирования, телесной боли и общего восприятия здоровья (рис. 2). Статистически значимые отличия КЖ пациентов с НАЖБП групп 1 и 2 имелись только по показателям (шкалам) RE (ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами: 66,7±6,7 и 39,0±12,2 балла соответственно) и SF (социальное функционирование: 75,3±3,6 и 56,3±6,2 балла соответственно).

Состояние нервно-психической адаптации по шкале И.Н. Гурвича превышало норму (12 баллов) у пациентов с НАЖБП обеих групп, что свидетельствует о наличии у них проблем в этой сфере жизнедеятельности, причем средние показатели в группах 1 и 2 статистически значимо не отличались: 28,3±2,5 и 23,3±3,3 балла соответственно, p>0,05.

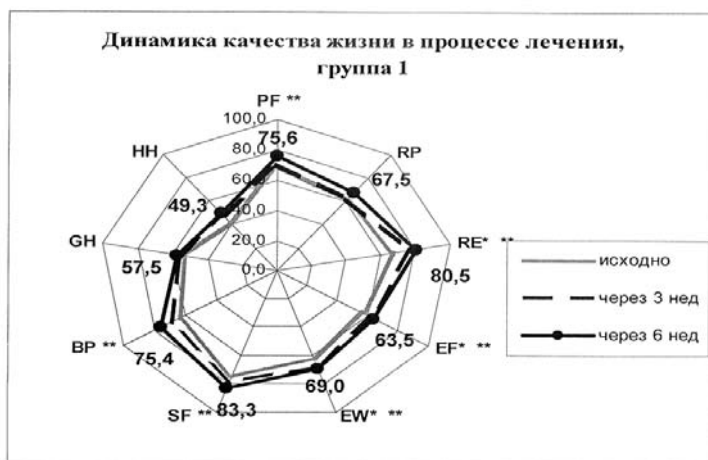
Исходное состояние иммуно-эндокринной адаптации по скрининговому методу Л.Х. Гаркави не отличалось (p>0,05) в обеих группах пациентов и характеризовалось как «здоровье» у 24% (7 чел.) группы 1 и у 33,3% (4 чел.) группы 2, как «болезнь» – у 44,8% (13 чел.) и у 50,0%

**Таблица 3** Общая оценка эффективности лечения (по мнению врачей и по мнению пациентов), % (абс.)

Группа	Врачи			Пациенты		
	Эффект			Эффект		
	Удовл.	Хороший	Нет	Удовл.	Хороший	Затруднились с ответом
1	17,2%* (5)	87,8%*(24)	0%*(0)	20,7% (6)	69,0% (20)	10,3% (3)
2	50,0% (6)	8,3% (1)	41,7% (5)	0% (0)	75,0% (9)	25,0% (3)

Примечание: \* – значимые различия в группах 1 и 2, p<0,05.

**Рисунок 3** Изменение качества жизни в группах наблюдения в процессе лечения



Примечание: приведены средние значения показателей (по шкалам КЖ) в конце наблюдения; \* – p<0,05 при сравнении исходных значений и значений через 3 недели лечения; \*\* – p<0,05 при сравнении исходных значений и значений через 6 недель лечения.

(6 чел.) пациентов групп 1 и 2 соответственно, адаптация остальных пациентов этих групп соответствовала состоянию «предболезни».

К концу наблюдения подавляющее большинство пациентов обеих групп отметили улучшение общего самочувствия; незначительные диспептические проявления (дискомфорт в правом подреберье, тошнота, эпизодическая изжога, вздутия

живота и т.п.), выраженные в меньшей степени, чем исходно, сохранились у 3 пациентов группы 1 и у одного – группы 2. В качестве явлений, возможно связанных с приемом препарата, в группе 1 пациентами были указаны: эпизодические умеренные боли в верхней половине живота (2 пациента), послабление стула до 3–5 раз в день (один пациент), что не привело к отказу от продолжения лечения. Паци-

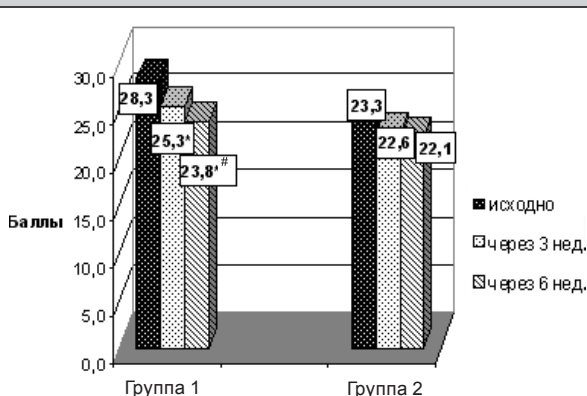
енты группы 2 не отметили каких-либо отрицательных эффектов лечения.

Общая оценка лечения, данная пациентами по их субъективным ощущениям и врачами (согласно традиционным оценочным критериям – динамика клинических данных и биохимических показателей) приведена в табл. 3. Врачи отметили положительный эффект лечения у всех пациентов группы 1, и только у половины леченых из группы 2 (причем хороший – лишь у одного пациента). Большинство пациентов обеих групп также положительно оценили лечение, но в каждой из групп по 3 чел. затруднились дать его оценку, что говорит, видимо, об отсутствии удовлетворения результатом лечения. Обращает на себя внимание, что оценки эффективности терапии врачами и пациентами отличались, особенно в группе 2: пациенты продемонстрировали высокое доверие к использованным лекарственным средствам, причем в равной степени к холудексану и ЭФЛ.

Динамика основных биохимических показателей в процессе лечения представлена в табл. 2. В группе 1 имелось достоверное снижение активности ферментов ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ; в группе 2 все показатели к концу наблюдения практически не изменились. Кроме того, в группе 1 к концу лечения отмечено снижение уровня мочевой кислоты (p<0,05), что следует признать положительным моментом, учитывая наличие сопутствующей патологии (АГ, ИБС), при которой повышение мочевой кислоты сопряжено с повышенным сердечно-сосудистым риском. В группе 2 данных об этом параметре было недостаточно для анализа.

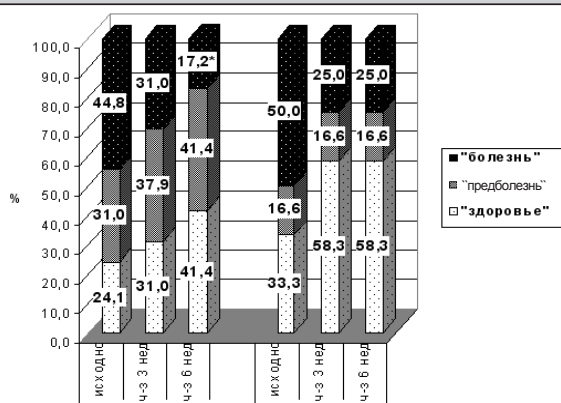
В группе 1 к концу лечения произошли положительные сдвиги показателя КЖ (рис. 3): статистически значительно увеличились значения большинства шкал – PF (физическое функционирование: с 69,6±4,4 до 75,6±4,3 балла), RE (ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами: с 66,7±6,7 до 80,5±6,2), EF (энергичность/усталость: с 63,5±3,7 до 63,5±3,7), EW (эмоциональное самочувствие: с 62,1±3,4 до 69,0±3,2), SF (социальное функционирование: с 75,3±3,6 до 83,3±3,0), BP (телесная боль: с 63,7±4,8 до 75,4±4,6). В группе 2 значимое улучшение произошло только по шкале NH (сравнение самочувствия с предыдущим годом: с 41,7±3,6 до 52,1±3,7 баллов) (см. рис. 3). Такая разная динамика свидетельствует, во-первых, об отсутствии значимого влияния лечения на КЖ у пациентов группы 2, во-вторых, подтверждает положительное влия-

**Рисунок 4** Динамика нервно-психической адаптации по Н.И. Гурвичу в группах в процессе наблюдения



Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходными значениями в группе;  
# –  $p < 0,05$  при сравнении значений через 3 и 6 недель лечения;

**Рисунок 5** Динамика изменения состояний иммуно-эндокринной адаптации по Л.Х.Гаркави в группах в процессе лечения



Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходными значениями в группе.

ние на этот показатель здоровья в группе 1 именно лечения, а не возможного феномена «плацебо-эффекта», поскольку группы наблюдались врачом по одному протоколу.

Показатели нервно-психической адаптации в группе 1, получавшей холудексан, демонстрировали существенное улучшение от осмотра к осмотру, достоверно отличаясь от исходных, тогда как в группе 2 изменений в процессе лечения практически не произошло (рис. 4).

Изменения в состоянии иммуно-эндокринной адаптации в процессе лечения выглядели скромнее, тем не менее в группе 1 к концу 6-й недели наблюдения уменьшилась доля лиц со срывом адаптации («болезнь») за счет увеличения доли пациентов с состоянием «здоровье» и «предболезнь» ( $p < 0,05$ ). Аналогичные тенденции имелись и в группе 2, однако статистической значимости эти изменения не имели ( $p > 0,05$ ), возможно, из-за малочисленности группы (рис. 5).

Таким образом, исследования КЖ и неспецифической адаптации организма скрининговыми методами, использованные нами в процессе динамического наблюдения за пациентами, являются объективными способами оценки эффективности проводимого лечения. Они могут применяться в амбулаторной практике наряду с традиционными клинико-биохимическими показателями. Это особенно актуально для хронической патологии, при которой динамика клинических симптомов и параклинических данных в процессе лечения выражена незначительно. НАЖБП, как хроническое заболевание со скудной симптоматикой, требующее длительного амбулаторного лечения и наблюдения, является показанием к использованию таких

оценочных критериев, тем более что для их применения не требуется специального оборудования и материальных затрат.

#### Выводы:

1. Использование холудексана в стандартной дозе 600 мг/сут в течение 6 недель для лечения НАЖБП привело к улучшению традиционных показателей эффективности лечения: клинической симптоматики, функциональных печеночных тестов (снижение активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), а также к снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, что является положительным фактом, особенно относительно патологии, сопутствовавшей НАЖБП (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца).

2. Курс лечения холудексаном привел к статистически значимому улучшению качества жизни по большинству шкал данного показателя здоровья: PF (физическое функционирование), RE (ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами), EF (энергичность/усталость), EW (эмоциональное самочувствие), SF (социальное функционирование), VP (телесная боль).

3. Лечение холудексаном на протяжении 6 недель привело к статистически значимому улучшению неспецифической адаптации организма: улучшению нервно-психической адаптации (по опроснику И.Н. Гурвича) и уменьшению доли лиц со срывом иммуно-эндокринной адаптации (по опроснику Л.Х. Гаркави).

4. В группе пациентов с НАЖБП, получавших эссенциальные фосфолипиды, к концу лечения не произошло значимого улучшения функциональных печеночных тестов, состояния неспецифической адаптации организма и улучшения пара-

метров качества жизни. С учетом малочисленности этой группы и отсутствия рандомизации при формировании групп, межгрупповой сравнительный анализ результатов лечения по этим параметрам не проводился.

5. Исследования динамики качества жизни по опроснику RAND-36 и неспецифической адаптации организма скрининговыми методами (по И.Н. Гурвичу, по Л.Х. Гаркави) являются объективными методами оценки эффективности проведенного лечения в условиях амбулаторного наблюдения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени: инструкция по применению / Ю.В.Горгун и др. – Минск, 2013. – 14 с.
2. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х.Гаркави, Е.Б.Квакина, Т.С.Кузьменко. – М.: Имедис, 1998. – 656 с.
3. Гурвич, И.Н. Социальная психология здоровья / И.Н.Гурвич. – СПб.: Питер, 1999. – 348 с.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: метод. рекоменд. для врачей / под ред. В.Т.Ивашкина. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.
5. Ивашкин, В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т.Ивашкин, Ю.О.Шульпекова // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2000. – Т.2. – С.41–45.
6. Месникова, И.Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод. рекомендация / И.Л. Месникова. – Мн.: БГМУ, 2005. – 20 с.
7. Хурса, Р.В. Клиническая эффективность тиапризолина в комплексной амбулаторной терапии хронических форм ишемической болезни сердца / Р.В. Хурса, И.Л. Месникова // Здоровоохранение. – 2011. – №1. – С.65–71.
8. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol.123. – P.1702–1704.
9. American Gastroenterological Association Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol.123. – P.1705–17026.
10. Angulo, P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol.346. – P.1221–1231.

Поступила 23.04.2014 г.