DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.55-58

Влияние препарата Резалют® на перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, маркеры цитолиза и холестаза у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Р.Г.Мязин✉

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1
✉naclo@mail.ru

Цель исследования: оценить влияние препарата Резалют® на динамику перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту, синдромы цитолиза, холестаза, уровень холестерина у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).
Материалы и методы: у 70 больных НАЖБП проводилось лечение препаратом Резалют® и препаратом сравнения из группы эссенциальных фосфолипидов. До и после терапии у всех больных исследовались маркеры перекисного окисления липидов, антиоксидантный статус, показатели цитолиза и холестаза.
Результаты: после терапии в группе принимавших Резалют® выявлены более выраженная достоверная позитивная динамика всех лабораторных показателей и улучшение субъективного состояния пациентов.
Заключение: лечение препаратом Резалют® является эффективным методом терапии НАЖБП.
Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, диагностика, лечение, препарат Резалют.
Для цитирования: Мязин Р.Г. Влияние препарата Резалют® на перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, маркеры цитолиза и холестаза у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 55–58. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.55-58

ORIGINAL RESEARCH

Influence of preparation Resalut® on lipid peroxidation, antioxidant status, a marker of cytolysis and cholestasis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

R.G.Myazin✉

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1
✉naclo@mail.ru

Abstract
Purpose: evaluate the influence of preparation Resalut® on the dynamics of lipid peroxidation, antioxidant status, cytolysis syndrome, cholestasis, cholesterol level in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).
Materials and methods: 70 patients with NAFLD were treated with preparation Resalut® and comparing the drug from a group of essential phospholipids. Levels of lipid peroxidation, antioxidant status, markers of cytolysis and cholestasis were determined before and after therapy course.
Results: after the therapy in group of patients, threated by Resalut®, revealed a valuable positive dynamics of all indexes, improvement of the general status of patients after therapy.
Conclusion: therapy with preparation Resalut® is an effective method of treatment nonalcoholic fatty liver disease.
Key words: nonalcoholic fatty liver disease, diagnostic, treatment, preparation Resalut.
For citation: Myazin R.G. Influence of preparation Resalut® on lipid peroxidation, antioxidant status, a marker of cytolysis and cholestasis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 55–58. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.55-58

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самостоятельную нозологическую единицу, включающую в себя спектр клинико-морфологических изменений паренхимы печени: стеатоз (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит, естественное течение которых приводит к развитию терминальных стадий заболевания: циррозу и раку печени [1]. Заболевание чаще встречается среди лиц с ожирением и сахарным диабетом (СД), дислипидемией и метаболическим синдромом [2]. В последние десятилетия заболеваемость НАЖБП регистрируется на стабильно высоком уровне [3].

Существуют предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза. К ним относятся:
- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- индекс массы тела более 28 кг/м^2;
- увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 раза и более;
- уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- наличие артериальной гипертензии;
- СД типа 2;
- индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR)>5.

Нормальными считаются значения HOMA-IR<2. Повышенные значения этого индекса коррелируют с более выраженным поражением печени. Индекс инсулинорезистентности вычисляется по формуле:
HOMA-IR = глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл) / 22,5.

Глюкозу и инсулин для данного теста необходимо сдавать одновременно.

Наличие более двух предикторов свидетельствует о высоком риске фиброза печени [3].

В прогрессировании НАЖБП важную роль играют активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременной депрессией ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) печени и развитием порочного круга данного заболевания [3–8]. Формирование стеатогепатита и фиброза идет по трем основным направлениям: ПОЛ, индукция цитокина и Fas-лиганда. Реактивные кислородные радикалы активируют ПОЛ, происходит накопление его продуктов, в частности, малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), что является причиной гибели гепатоцита, способствует формированию гиалина (телец Мэллори) и стимулирует звездчатые клетки, вызывая синтез коллагена и воспаление ткани. Активные формы кислорода повышают продукцию цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО-α), трансформирующего фактора роста β (ТФР-β) и интерлейкина-8. ФНО-α и ТФР-β приводят к активации каспаз и некрозу гепатоцитов. ТФР-β стимулирует синтез коллагена звездчатыми клетками, усиливая

Сравнительная динамика лабораторных показателей у больных НАЖБП до и после курсового лечения препаратом Резалют® и препаратом сравнения (n=70)

Показатель	Данные здоровых лиц (норма)	Резалют® (n=35)			Препарат сравнения (n=35)		
		до терапии	после терапии	динамика	до терапии	после терапии	динамика
	M±m	M±m	M±m	%	M±m	M±m	%
МДА, мкмоль/л	5,98±1,71	15,24±1,0	7,05±0,53	↓ 53,7*	15,09±0,7	9,21±0,36	↓ 39,0*
ДК, ед/мл	0,9±0,1	1,45±0,05	0,82±0,03	↓ 43,0*	1,37±0,08	0,85±0,05	↓ 38,0*
Каталаза, мкмоль/мл в минуту	16,8±6,16	18,72±0,1	24,66±0,7	↑ 31,8*	18,23±0,1	21,76±0,9	↑ 19,4
СОД, у.е./мл	2,13±0,26	1,45±0,12	2,67±0,16	↑ 84,0*	1,78±0,14	2,63±0,18	↑ 48,0
ГП, мкмоль/мл в минуту	1,84±0,18	3,39±0,42	5,73±0,57	↑ 69,3*	3,73±0,26	5,52±0,3	↑ 48,1*
СУ, ед	0	1,49±0,23	0,23±0,05	↓ 84,8*	1,53±0,43	0,24±0,06	↓ 84,3*
СГ, ед	0	1,38±0,22	0,16±0,04	↓ 88,3*	1,55±0,42	0,28±0,11	↓ 82,2*
АЛТ, мккат/ед	0,09±0,02	0,48±0,03	0,16±0,02	↓ 67,2*	0,53±0,04	0,21±0,02	↓ 59,6*
АСТ, мккат/ед	0,11±0,02	0,46±0,02	0,13±0,01	↓ 72,7*	0,45±0,04	0,11±0,01	↓ 75,4*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,8±9,4	33,71±3,91	19,11±1,89	↓ 43,3*	30,34±3,95	20,38±3,49	↓ 32,8*
ЩФ, Ед/л	255±15,0	311,2±12,6	267,4±9,8	↓ 14,1	309,1±10,3	277,9±9,6	↓ 10,1
ГГТП, Ед/л	41,0±9,0	69,2±4,7	51,9±5,1	↓ 25,0*	68,7±4,3	60,2±3,5	↓ 12,4
ОХС, мкмоль/л	4,47±0,3	7,84±0,6	5,02±0,6	↓ 36,0*	7,82±0,5	7,31±0,6	↓ 6,5

*$p<0,05$ (изменения показателей достоверны).

формирование телец Мэллори. Интерлейкин-8 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов. ФНО-α, истощая систему АОЗ и взаимодействуя с митохондриальными реактивными радикалами кислорода, вызывает экспрессию Fas-лиганда, что в итоге приводит к гибели гепатоцитов [3, 4].

Фармакотерапия НАЖБП требует поиска современных и эффективных методов лечения. В 2015 г. Российским обществом по изучению печени были изданы клинические рекомендации «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени», где подчеркивается, что эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) при лечении НАЖБП обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. По данным ультразвукового исследования применение ЭФЛ при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени. Согласно оценке печеночных проб применение ЭФЛ снижает уровень активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количества линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические) [5].

Подтверждение долгосрочного благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ в лечении стеатоза печени было зафиксировано в пяти рандомизированных исследованиях с использованием объективной оценки исхода, где были получены положительные результаты [9–13].

Одним из лекарственных средств, относящихся к гепатопротекторам из группы ЭФЛ нового поколения, является препарат Резалют®.

Цель исследования – оценить влияние препарата Резалют® на динамику ПОЛ, АОЗ, синдромы цитолиза, холестаза, а также на уровень холестерина (ХС) у больных НАЖБП.

Материалы и методы

Была проведена терапия 70 пациентов с НАЖБП. Время болезни составляло в среднем 6,1±0,5 года. Больные были разделены на две равные группы. У 35 человек проводилось лечение препаратом Резалют® в капсулах по 300 мг по стандартной схеме – внутрь 2 капсулы 3 раза в день перед едой в течение 3 мес (опытная группа); 35 других больных получали лечение препаратом сравнения из группы ЭФЛ также по стандартной схеме на протяжении 3 мес (контрольная группа).

До и после курса лечения в сыворотке крови пациентов исследовались показатели ПОЛ – МДА и ДК, ферменты АОЗ – каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП). Оценивались показатели цитолиза в виде печеночно-специфических ферментов – сывороточной уроканиназы (СУ) и сывороточной гистидазы (СГ) вместе с трансаминазами – АЛТ и аспартатаминотрансферазой (АСТ), а также показатель холестаза – общий билирубин. Также оценивались профильные маркеры НАЖБП – щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Учитывая влияние препарата Резалют® на метаболизм липопротеидов [5], оценивался уровень общего ХС (ОХС) крови.

Лабораторные исследования осуществлялись на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБУ ВО ВолгГМУ (показатели ПОЛ, АОЗ, печеночно-специфические ферменты) и в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1» (трансаминазы, билирубин, ЩФ, ГГТП, ХС крови).

Исходно, до начала терапии, в обеих группах пациентов наблюдалось возрастание показателей ПОЛ – МДА и ДК. Рост уровня ПОЛ не сопровождался компенсаторным подъемом активности ферментов АОЗ – каталазы и ГП, а также имело место снижение СОД, что в итоге не позволяло инактивировать токсические гидроперекиси липидов.

До начала лечения присутствовал выраженный синдром цитолиза. Не выявляющиеся у здоровых лиц печеночно-специфические ферменты СУ и СГ резко возрастали. Активность трансаминаз также превышала верхнюю границу нормы для этих ферментов.

Общий билирубин исходно был повышен, т.е. присутствовал синдром холестаза.

Активность профильных маркеров НАЖБП – ЩФ и ГГТП до лечения также была повышенной.

Уровень ОХС сыворотки крови в обеих группах больных до начала лечения превышал норму в 1,5–2 раза.

Рис. 1. Оценка уровня активности маркера ПОЛ: МДА на фоне применения препарата Резалют® у пациентов с НАЖБП.

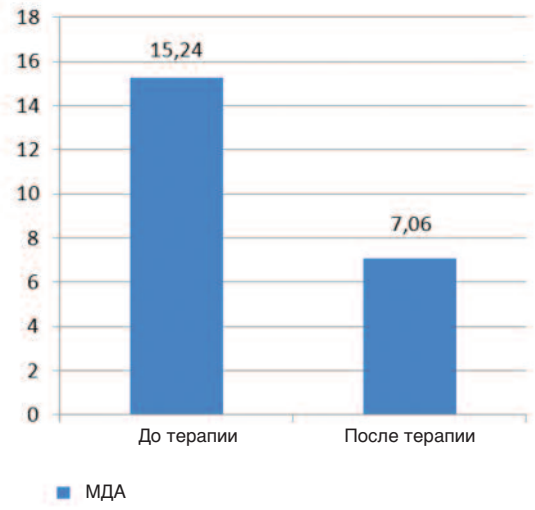
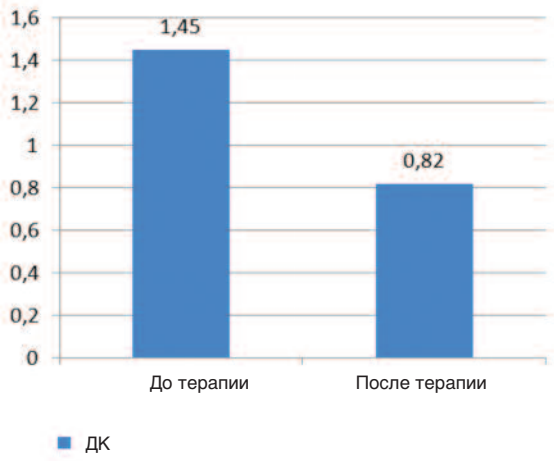


Рис. 2. Оценка уровня активности маркера ПОЛ: ДК на фоне применения препарата Резалют® у пациентов с НАЖБП.



У 15 больных диагноз НАЖБП был подтвержден данными диагностической панели «ФиброМакс» и эластографии печени [4].

Во время лечения пациенты не получали терапию другими гепатопротекторами и статинами. По окончании терапии у всех больных вновь исследовался комплекс лабораторных данных.

Результаты

Положительная лабораторная динамика после лечения отмечена у 87,2% больных в обеих группах. Выявлено, что курсовое лечение препаратом Резалют® способствовало значительному и достоверному снижению показателей ПОЛ: МДА – на 53,7% (p<0,05), ДК – 43% (p<0,05). Уровень ферментов АОЗ, наоборот, достоверно компенсаторно возрастал: каталаза – на 31,8% (p<0,05), СОД – 84% (p<0,05), ГП – 69,3% (p<0,05). Достоверно снижался цитолиз: уровень СУ уменьшался на 84,8% (p<0,05), СГ – 88,3% (p<0,05), АЛТ – 67,2% (p<0,05), АСТ – 72,7% (p<0,05). У больных опытной группы уменьшался холестаз за счет достоверного снижения уровня общего билирубина на 43,3% (p<0,05). Уровень ЩФ снижался на 14,1%, ГГТП – на 1/4 от исходного значения до лечения (p<0,05). Уровень ОХС сыворотки крови у пациентов после курса терапии препаратом Резалют® уменьшался наиболее значительно –

Рис. 3. Оценка динамики уровня фермента АОЗ (каталазы) на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

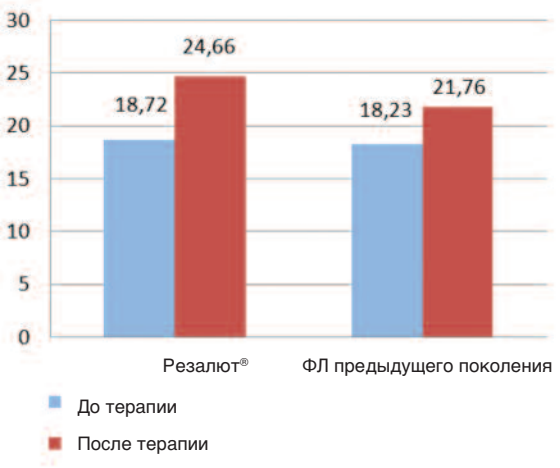


Рис. 4. Оценка динамики уровня фермента АОЗ (СОД) на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

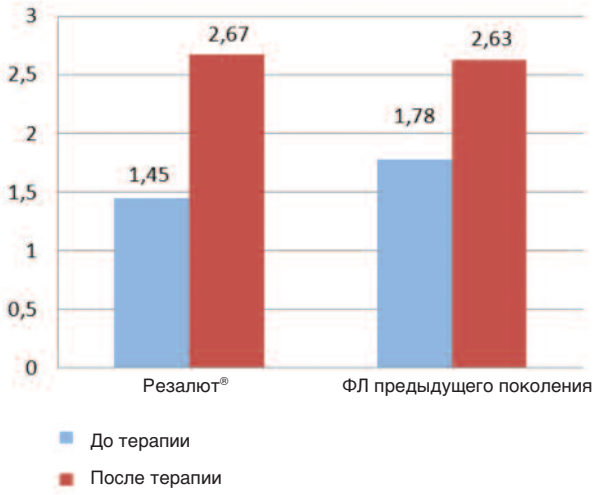


Рис. 5. Оценка динамики уровня фермента АОЗ (ГП) на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

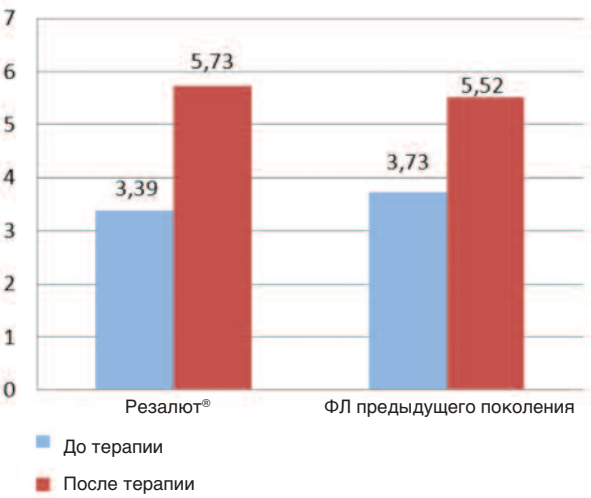


Рис. 6. Оценка динамики снижения уровня фермента сыворотки крови ГГТП на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

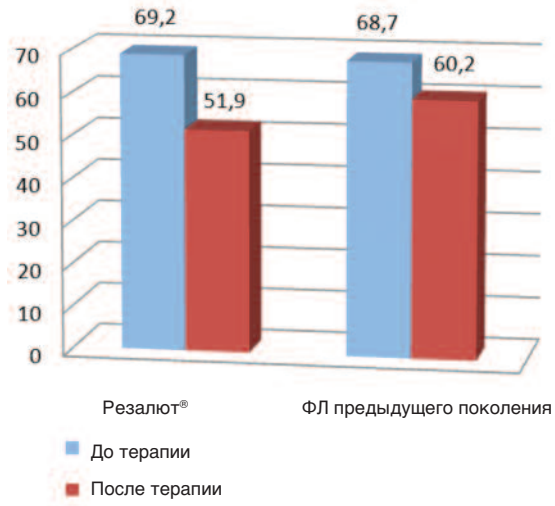
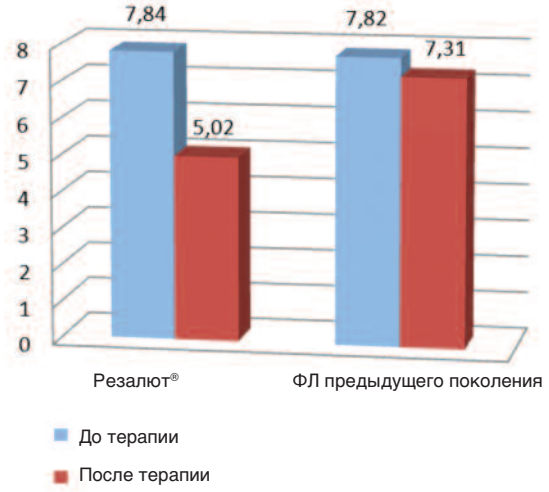


Рис. 7. Оценка динамики снижения уровня ОХС сыворотки крови на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.



на 36% (p<0,05), нередко до нормы [4]. В процессе проводимого лечения препаратом Резалют® также отмечено значительное улучшение субъективного статуса пациентов.

В контрольной группе больных, получавших препарат сравнения, были отмечены менее выраженное снижение ПОЛ, уменьшение проявлений цитолиза и холестаза, а также недостоверное восстановление ферментов АОЗ. Уровень ОХС крови в контрольной группе также снижался недостоверно и незначительно [4].

Побочных эффектов терапии в обеих группах отмечено не было.

Полученная динамика лабораторных показателей отражена в таблице. Данные представлены в виде M±m, где M – средняя арифметическая, а m – стандартная ошибка.

Таким образом, применение у больных НАЖБП современного гепатопротектора Резалют® приводит к значительному уменьшению уровня как первичных, так и промежуточных продуктов ПОЛ. Одновременно с этим наблюдается достоверная стимуляция активности антиоксидантной системы, что указывает на активацию механизмов АОЗ, направленных на снижение избытка накопления гидроперекисей липидов. Применение препарата Резалют® значительно уменьшает цитолитический синдром, что нашло отражение в нормализации активности трансаминаз, восстанавливает пигментный обмен в печени, достоверно и значительно снижая уровень общего билирубина, ГГТП и ОХС сыворотки крови.

Выводы

На фоне применения препарата Резалют® у пациентов с НАЖБП отмечены выраженная и достоверная коррекция процессов ПОЛ, АОЗ, цитолиза, пигментного обмена и нормализация уровня ОХС крови при сопоставлении с фосфолипидным препаратом предыдущего поколения из группы сравнения. Полученные данные, в частности, объясняются тем, что Резалют® обладает двойным действием – гепатопротективным и гиполипидемическим за счет обогащения фосфолипидов омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами [1]. Таким образом, Резалют® действует сразу на несколько механизмов развития НАЖБП. Цельная капсула Резалюта защищает фосфолипиды от разрушения [1], чего не обеспечивают другие фосфолипидные препараты с красителями, консервантами и стабилизаторами в своем составе.

Литература/References

1. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. Лечащий врач. 2008; 2: 24–8. / Mekhtiev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Iu.A., Brashchenkova A.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni: klinika, diagnostika i lechenie. Lechashchii vrach. 2008; 2: 24–8. [in Russian]
2. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. Рус. мед. журн. 2011; 6: 11–7. / Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Bulichenko M.A. i dr. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni v klinike vnutrennikh boleznei. Rus. med. zhurn. 2011; 6: 11–7. [in Russian]
3. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Пособие для врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов. Учебно-методическое пособие. М.: Медиа Медика, 2014. / Polunina T.E. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni. Algoritm diagnostiki i lechebnoi taktiki. Posobie dlia vrachei obshchei praktiki, terapevtov i gastroenterologov. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: Media Medika, 2014. [in Russian]
4. Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. Мед. совет. 2014; 13: 18–20. / Miazin R.G. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn' pecheni: novye vozmozhnosti terapii. Med. sovet. 2014; 13: 18–20. [in Russian]
5. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: РОПИП, 2015. / Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: ROPIP, 2015. [in Russian]
6. Sass DA, Parke Change, Kapil B. Chopra. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Review. Digest Dis Sci 2005; 50 (1): 171–80.
7. Garc MC. Non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 395–402.
8. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Clin Invest 2005; 115 (5): 1343–51.
9. Gonciarz Z et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. Med Chir Digest 1988; 17 (1): 61–5.
10. Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med J Q 2000; 15: 277–8.
11. Sun C et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Clin Focus 2008; 23 (17): 1272–3.
12. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Sherbina N et al Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. J Hepatol 2013; 58: 549.
13. Dajani A et al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with comorbid disease. Hepatol Int 2013; 7 (Suppl. 1): 108.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мязин Роман Геннадиевич – канд. мед. наук, каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ, врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт высшей квалификационной категории, член Российского общества по изучению печени. E-mail: naclo@mail.ru