

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИСУЛЬФИДА ГЛЮТАТИОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Орлов Ю.В.¹, Халимов Ю.Ш.¹, Синячкин Д.А.¹, Антушевич А.Е.¹, Рубцов Ю.Е.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, e-mail: orlov21021975@mail.ru

В последние годы одно из ведущих мест по значимости в возникновении цирроза печени стала занимать неалкогольная жировая болезнь печени. При этом выявленный рост заболеваемости в первую очередь приходится на молодые возрастные группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. Эти обстоятельства определяют актуальность поиска новых гепатопротекторов, имеющих различные формы введения (инъекционный и пероральный), которые позволят уменьшить продолжительность приема препарата и достичь эффекта за менее продолжительный период, воздействуя на патогенетические механизмы. Изучена возможность применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия для лечения неалкогольной жировой болезни печени: стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени. Клиническое исследование проведено на двух группах пациентов (18 чел. в каждой, в возрасте 25–65 лет) с жировым гепатозом, фиброзом печени. В основной группе вводили препарат инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия 120 мг/сут. в течение 3 нед., в группе сравнения – препарат адemetионин 800 мг/сут. в течение 3 нед. Контроль лабораторных показателей и эластографии печени выполнялся 3-кратно: перед началом лечения; по окончании 3-недельного курса лечения; через 2 месяца после окончания терапии. Применение инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия способствует достоверному улучшению биохимических показателей крови, снижению степени фиброза печени, жирового гепатоза, что определяет целесообразность его терапевтического использования.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, фиброз печени, инозина-глицил-цистеинил-глутамат динатрия.

CLINICAL EXPERIENCE OF GLUTATHIONE DISULFIDE APPLICATION IN COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Orlov Yu.V.¹, Khalimov Yu.Sh.¹, Sinyachkin D.A.¹, Antushevich A.E.¹, Rubtsov Yu.E.¹

¹The Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, the Department of Military Field Therapy, St. Petersburg, e-mail: orlov21021975@mail.ru

In recent years, one of the leading places in importance in recent years one of the berding roles in the fevelopment of liver cirrhosis bebongs to non- alcoholic fatty liver disease. The same time, the increase in morbidity is due to young on young age groups of the working-age population between 18 to 39 years. These circumstances determine the relevance of the search for new hepatoprotectors with different forms of administration (injection and oral), which will reduce the duration of the drug and achieve the effect for a shorter period, affecting the pathogenetic mechanisms. The possibility of using the drug inosine glycyл-cysteинyl-glutamate disodium for the treatment of non-alcoholic: steatosis, steatohepatitis and liver fibrosis was studied. All patients were devided into two groups (18 people in each, aged 25-65 years) with fatty hepatosis, liver fibrosis. In the main group, the drug inosine glycyл-cysteинyl-glutamate disodium was administered 120 mg/day for 3 weeks, in the comparison group-the drug ademetionin 800 mg/day for 3 weeks. Control of laboratory parameters and liver elastography was performed 3 times: - before treatment; - at the end of the 3-week course of treatment; - 2 months after the end of therapy. The use of inosine glycyл-cysteинyl-glutamate disodium contributes to a significant improvement in blood biochemical parameters, reducing the degree of liver fibrosis, fatty hepatosis, which determines the appropriateness of its therapeutic use.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, liver fibrosis, inosine-glycyл-cysteинyl-glutamate disodium.

В последние годы одно из ведущих мест по значимости в возникновении цирроза печени стала занимать неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Неалкогольная жировая болезнь печени – это спектр заболеваний, возникающих в результате избыточного

отложения жиров (преимущественно триглицеридов) в печени, определяемых по результатам инструментальных исследований или гистологии при отсутствии употребления токсических доз алкоголя (30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин), приема стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений. Количество «жира» должно составлять не менее 5–10% веса печени, или более 5% печеночных клеток должны содержать липиды (гистологически) [1]. НАЖБП является самостоятельным метаболическим заболеванием печени. НАЖБП имеет три формы, отражающие три стадии течения патологического процесса: 1. Неалкогольный стеатоз (НАС) печени – избыточное накопление жира в ткани печени, приводящее к жировой дистрофии гепатоцитов. 2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – воспалительная инфильтрация стромы и паренхимы печени с образованием очаговых некрозов. 3. Неалкогольный стеатофиброз (НАСФ) – наличие фиброза портальной стромы без нарушения дольковой структуры печени и/или неалкогольный стеатоцирроз (НАСЦ), который является финальной стадией заболевания с наличием выраженного фиброза, узлов регенерации, развивающихся вследствие гибели гепатоцитов, и нарушением архитектоники печени [2].

НАЖБП - одно из самых распространенных заболеваний ЖКТ в США и странах Западной Европы. Распространенность НАЖБП среди взрослого населения развитых государств составляет около 25%, а среди людей с избыточной массой тела 57–74%. У людей, страдающих ожирением, различные клинические формы НАЖБП встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, и составляют, по данным проведенных исследований, 75–93%. При морбидном ожирении - НАЖБП диагностируется у 95–100% больных. Считается, что стеатогепатит (НАСГ), не связанный с употреблением алкоголя, является потенциальной причиной цирроза печени. По данным литературных источников, 60–80% случаев криптогенных циррозов формируется в исходе нераспознанного НАСГ. Летальность у пациентов с циррозом печени, формирующимся у 15–20% больных НАСГ, составляет 30–40% в течение 10 лет, эти показатели сопоставимы с летальностью при хроническом вирусном гепатите С. От 2 до 6 процентов от общего числа трансплантаций печени, выполняемых в США, приходится на больных НАСГ в стадии декомпенсированного цирроза [2].

Согласно данным проведенного в 2007-2008 гг. эпидемиологического исследования по протоколу DIREG 1 (30 754 человека), установлено, что распространенность НАЖБП у взрослого городского населения России составляет 27%, стеатогепатит 16,8% [2].

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2013-2014 гг. DIREG 2 (50145 человек), установлено, что НАЖБП страдают 37,3% обследованных пациентов, НАСГ - 24,4%.

Анализ полученных результатов в проведенных двух эпидемиологических исследованиях (2007; 2014 гг.) выявил рост заболеваемости НАЖБП среди населения РФ с 27,0% в 2007 г. до 37,3% в 2014 г. Выявленный рост заболеваемости, в первую очередь, приходится на молодые возрастные группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. Эти обстоятельства определяют актуальность поиска новых гепатопротекторов, имеющих различные формы введения (инъекционный и пероральный), которые позволят уменьшить продолжительность приема препарата и достичь эффекта за менее продолжительный период, воздействуя на патогенетические механизмы.

В настоящее время специфической терапии фиброза-цирроза печени еще не разработано. Существующие средства и схемы терапии цирроза печени не всегда оказываются эффективными и характеризуются большим количеством противопоказаний и побочных эффектов [3].

С целью поиска новых гепатопротекторных препаратов, отвечающих современным требованиям к «идеальному» гепатопротектору отечественного производства, ввиду принятой в настоящее время в России политики импортозамещения, изучена возможность применения дисульфидов глутатиона для лечения гепатита и фиброза печени различной этиологии. Одним из препаратов данной группы является инозина-глицил-цистеинил-глутамат динатрия.

Исследования инозина-глицил-цистеинил-глутамата динатрия доказали его эффективность в терапии хронических вирусных гепатитов В и С, острых крайне тяжёлых отравлений этанолом [4; 5], метанолом [6], корвалолом [7], бактериальной и герпесвирусной инфекциями как самостоятельно, так и в комплексе с противовирусными средствами [8; 9], а также в профилактике и лечении химиолучевых стоматитов и мукозитов у онкологических больных [10]. По данным научной литературы, проведенные доклинические исследования выявили эффективность препарата в качестве средства фармакологической коррекции токсических поражений печени, возникающих при острых отравлениях различными гепатотоксикантами. Указанные выше факты послужили основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования: изучить и оценить возможности применения препарата инозина-глицил-цистеинил-глутамата динатрия для лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Материал и методы исследования

Клиническое исследование проведено на базе клиники военно-полевой терапии ВМедА с привлечением пациентов с патологией печени, одобрено постановлением независимого локального комитета по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 200 от 23 января 2018 г.). В исследование были включены 36

пациентов в возрасте 25–65 лет (средний – 41,5 года) мужского пола, поступивших в клинику с жалобами на диспепсические расстройства, чувство тяжести в правом подреберье. При объективном осмотре выявлялось ожирение 1–2 степени (88,9% пациентов). При изучении биохимических показателей крови отмечены повышение показателей цитолиза гепатоцитов: АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), ЩФ. На основании анализа результатов проведенной эластографии у всех пациентов, участвовавших в клиническом исследовании, в 100% случаев выявлен жировой гепатоз 1–2 степени, в 90% – фиброз печени 1–3 степени. На основании жалоб, анамнеза, объективных данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований всем пациентам установлен диагноз: НАЖБП, жировой гепатоз, стеатогепатит, фиброз печени.

Все пациенты были разделены на 2 группы по 18 человек в каждой: 1-я - основная группа и 2-я группа - сравнения.

В основной группе лечение выявленной патологии печени проводили препаратом инозин-глицил-цистеинил-глутамат динатрия. Курс лечения препаратом составил 3 недели. Препарат вводили внутримышечно в дозе 120 мг 1 раз в сутки. В группе сравнения применялся препарат адеметионин, который вводили в течение 3 недель в дозе 800 мг в сутки внутримышечно.

Контроль лабораторных показателей и эластографии печени выполнялся 3-кратно: перед началом лечения; по окончании 3-недельного курса лечения; через 2 месяца после окончания терапии.

Математико-статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2003 из пакета Microsoft Office 2003 (Microsoft, США), пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft, США), пакета программы MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software, Бельгия). Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

В клиническом исследовании у пациентов с диагнозом «жировой гепатоз, стеатогепатит, фиброз печени» на фоне внутримышечного введения препарата инозин-глицил-цистеинил-глутамат динатрия достигнута достоверная положительная динамика, подтвержденная результатами лабораторно-диагностических обследований.

Биохимические показатели крови до и после лечения приведены в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические показатели крови у пациентов с хроническим гепатитом
и фиброзом печени до и после лечения

Показатель	Группа инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия		Группа адеметионина	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Щелочная фосфатаза, ед/л	102,12±5,51	64±5,38#*	103,11±5,8	82,77±5,7**
АСТ, ед/л	61,6±6,5	38,0±2,72#*	56,55±4,52	55,33±5,01
АЛТ, ед/л	96,1±5,2	56,5±4,5#*	93,44±6,2	71,33±5,17**
ГГТП, ед/л	86,75±5,5	66,5±6,26*	83,77±5,9	72,5±5,6

Примечания: * различия с группой адеметионин после лечения достоверны, $p < 0,05$;
- различия в группе инозин-глицил-цистеинил-глутамат динатрия до и после лечения достоверны, $p < 0,05$; ** - различия в группе адеметионин до и после лечения достоверны, $p < 0,05$; n = 18 каждой группе.

После проведения 3-недельного курса лечения препаратом инозин-глицил-цистеинил-глутамат динатрия выявлено достоверное снижение биохимических показателей: АЛТ с 96,1±5,2 до 56,5±4,5 ед/л, что составило 42%, АСТ с 61,6±6,5 до 38,0±2,72 ед/л, что составило 38%, ГГТП с 86,75±5,5 до 66,5±6,26 ед/л, что составило 23%, щелочной фосфатазы с 102,12±5,51 до 64±5,38 ед/л, что составило 37%, более выраженное, чем в группе с применением адеметионина, где биохимические показатели АЛТ снизились с 93,44±6,2 до 71,33±5,1 ед/л, что составило 24%, АСТ с 56,55 до 55,33±5,01 ед/л, что составило 2%, ГГТП с 83,77±5,9 до 72,5±5,6 ед/л, что составило 13%, щелочной фосфатазы с 103,11±5,8 до 82,77±5,7 ед/л, что составило 20%.

Сравнение результатов эластографии до и после проведения терапии инозин-глицил-цистеинил-глутаматом динатрия и адеметионином представлено в табл. 2.

Таблица 2

УЗ-показатели эластографии печени у пациентов до и после лечения

Критерии	Группа инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия			Группа адеметионина		
	до терапии	после 3 недель терапии	через 2 месяца после завершения терапии	до терапии	после 3 недель терапии	через 2 месяца после завершения терапии
Степень жирового гепатоза	2,66±0,18**	1,66±0,08**	1,46±0,06**	2,55±0,2**	1,88±0,05**	1,84±0,04**

Степень фиброза печени	1,66±0,06 **	1,16±0,06* **	0,93±0,05* **	1,88±0,17 ***	1,44±0,13* ***	1,42±0,11* ***
------------------------	-----------------	------------------	------------------	------------------	-------------------	-------------------

Примечания: * различия с группой адеметионина после терапии достоверны, $p < 0,05$;

** различия в группе инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия до и после терапии достоверны, $p < 0,05$;

*** различия в группе адеметионина до и после терапии достоверны, $p < 0,05$;

$n=18$ в каждой группе.

После проведения 3-недельного курса лечения инозин-глицил-цистеинил-глутаматом динатрия выявлено достоверное снижение степени жирового гепатоза с $2,66 \pm 0,18$ до $1,66 \pm 0,08$ степени, что составило 38%, через 2 месяца после завершения лечения до $1,46 \pm 0,06$ степени, что составило 46% от исходного.

После проведения 3-недельного курса лечения адеметионином выявлено достоверное снижение степени жирового гепатоза с $2,55 \pm 0,2$ до $1,88 \pm 0,05$ степени, что составило 26%, через 2 месяца после лечения до $1,84 \pm 0,04$ степени, что составило 28% от исходного.

После проведения 3-недельного курса лечения инозин-глицил-цистеинил-глутаматом динатрия выявлено достоверное снижение степени фиброза печени с $1,66 \pm 0,06$ до $1,16 \pm 0,06$ степени, что составило 30%, через 2 месяца после завершения лечения до $0,93 \pm 0,05$ степени, что составило 44% от исходного.

После проведения 3-недельного курса лечения адеметионином выявлено достоверное снижение степени фиброза печени с $1,88 \pm 0,17$ до $1,44 \pm 0,13$ степени, что составило 23%, через 2 месяца после завершения лечения до $1,42 \pm 0,11$ степени, что составило 25% от исходного.

Анализируя данные табл. 1 и 2, можно утверждать, что инозин-глицил-цистеинил-глутамат динатрия обладает более выраженным гепатопротекторным действием в сравнении с адеметионином. На фоне внутримышечного введения пациентам препарата инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия достигнута достоверная положительная динамика в виде восстановления биохимических показателей крови, снижения степени фиброза печени и жирового гепатоза у всех обследованных.

Выводы

1. На фоне внутримышечного введения препаратов инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия 120 мг в сутки и адеметионина 800 мг в сутки в течение 3 недель достигнута достоверная положительная динамика в виде нормализации биохимических показателей крови. В группе инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия выявлено снижение АЛТ на 42%, АСТ на 38%, ГГТП на 23%, щелочной фосфатазы на 37%, более выраженное, чем в группе с применением адеметионина, где АЛТ снизилось на 24%, АСТ на 2%, ГГТП на 13%, щелочная фосфатаза на 20%.

2. Снижение степени фиброза печени через 3 недели лечения в группе инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия отмечалось на 30%, а в группе адеметионина на 23%, через 2 месяца после лечения снижение степени фиброза печени в группе инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия составило 44% от исходного, в группе адеметионина – 25% от исходного.
3. Снижение степени жирового гепатоза через 3 недели лечения в группе инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия отмечалось на 38%, а в группе адеметионина на 26%, через 2 месяца после лечения снижение степени фиброза печени в группе инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия составило 46% от исходного, в группе адеметионина – 28% от исходного.
4. Оба препарата показали положительный гепатопротекторный эффект, который регистрировался не только после завершения терапии, но при применении инозин-глицил-цистеинил-глутамата динатрия сохранялся в течение последующих 2 месяцев после лечения, чего не отмечалось при применении адеметионина.
5. Препарат инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия (моликсан) в суточной дозе 120 мг является эффективным средством и может быть использован в составе комплексной терапии жирового гепатоза (гепатита), фиброза печени.

Список литературы

1. Martin Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. The Burden of Liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J. Hepatol.* 2013. V. 58(3). P. 593-608. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.
2. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения пособие для врачей. М., 2012. 52 с.
3. Орлов Ю.В., Синячкин Д.А., Халимов Ю.Ш., Антушевич А.Е. Современное состояние проблемы лечения токсических гепатитов и фиброзов печени // *Биомедицинский журн. Medline.ru.* 2017. Т. 18. Статья 33. С. 488–510.
4. Антушевич А.Е., Бузанов Д.В., Антонов В.Г., Афанасьев В.В., Цыган В.Н., Башарин В.А., Голофеевский В.Ю. Оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при острых тяжелых отравлениях этанолом // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2017. № 2 (58). С. 7–12.
5. Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Халютин Д.А., Давыдова Е.В., Ховпачёв А.А. Экспериментальная оценка нейротоксических эффектов этанола и их коррекция пептидными

препаратами // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 3. С. 70–75.

6. Халютин Д.А., Игнатенко Т.Т., Кузнецова А.К., Чайкина М.А. Оценка эффективности моликсана при острой интоксикации метанолом по критерию выживаемости // Медико-биологические проблемы обеспечения химической безопасности РФ: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России. СПб, 2017. С. 267–268.

7. Музуров К.В. Оценка эффективности субстратов энергетического обмена в лечении отравлений веществами нейродепримирующего действия: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.04, 14.03.04. Санкт-Петербург, 2016. 26 с.

8. Степанов А.В., Ярцева А.А., Гребенюк А.Н. Антонов В.Г., Антушевич А.Е. Экспериментальное обоснование применения иммуномодулятора моликсан в качестве средства терапии герпесвирусной инфекции // Военно-медицинский журнал. 2014. № 2. С. 64-65.

9. Наумова А.А. Влияние глутоксима и моликсана на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах: роль каскада метаболизма арахидоновой кислоты и актинового цитоскелета: автореф. ... дис. канд. биол. наук: 03.01.02. Санкт-Петербург, 2017. 23 с.

10. Ярцева А.А. Патофизиологические основы применения дисульфидов глутатиона в качестве средств профилактики и лечения химиолучевых оральных мукозитов у больных раком орофарингеальной области: автореф. ... дис. докт. мед. наук: 14.03.03. Санкт-Петербург, 2015. 40 с.