

Новые возможности коррекции дислипидемии у пациентов с диффузными изменениями печени и холестерозом желчного пузыря

Ю. В. Коковина, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса
Я. В. Симины, студент лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

New possibilities for dyslipidemia correction in patients with diffuse liver changes and gallbladder cholestasis

Yu. V. Kokovina, Ya. V. Siminko

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. Согласно существующим данным, определяющую роль в развитии холестероза желчного пузыря играет нарушение липидного обмена организма. В этой связи важнейшим этапом в комплексном лечении данного заболевания является коррекция выявляемых у пациента липидных нарушений, способствующая регрессу и остановке прогрессирования патологического процесса в стенке желчного пузыря. **Материалы и методы.** Оценивалась безопасность и эффективность применения препарата Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия) в рамках терапии дислипидемии у 50 пациентов с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени и холестерозом желчного пузыря. Основную группу (n = 25) составили пациенты, которые дополнительно к рекомендациям по питанию в качестве гиполипидемической терапии получали препарат Вазоспонин в дозировке 400 мг в сутки. В группу контроля вошли 25 пациентов, получавших дополнительно к рекомендациям по питанию препарат розувастатин в дозе 10 мг в сутки. Общая продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 84 дня с тремя контрольными точками: до лечения, на 28-й и 84-й дни терапии. **Результаты.** Препарат Вазоспонин на 84-й день терапии позволил добиться достоверного ($p < 0,05$) и устойчивого снижения общего ХС на 38%, ЛПНП – на 17%, ЛПОНП – на 66%, триглицеридов – на 47%, индекса атерогенности – на 28%. К 84-му дню терапии препаратом Вазоспонин выявлены положительные изменения показателей биохимических маркеров функции печени в виде достоверного ($p < 0,05$) снижения уровней АлАТ – на 42%, АсАТ – на 46%, ГПТ – на 61%, ЩФ – на 23%, общего билирубина – на 41%. В основной группе пациентов нежелательных явлений терапии зафиксировано не было. **Заключение.** Включение препарата Вазоспонин в схемы лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и холестерозом желчного пузыря позволяет добиться значимого и стойкого гиполипидемического и опосредованного гепатопротекторного эффектов.

Ключевые слова: дислипидемия, липопротеины, холестерин, коэффициент атерогенности, диосгенин, Вазоспонин.

Summary

Background. According to existing data, the decisive role in the development of gallbladder cholestasis is played by the lipid metabolism violation of the body. In this regard, the most important stage in the complex treatment of this disease is correction of the detected lipid disorders in the patient, which contributes to regression and stopping the pathological process progression in the gallbladder wall. **Materials and methods.** In this work the safety and efficacy of using the drug Vazosponin (Vifitech, Russia) in the treatment of dyslipidemia in 50 patients with a verified diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease and gallbladder cholestasis was evaluated. The main group (n = 25) of patients received Vazosponin at a dosage of 400 mg per day in addition to dietary recommendations as a hypolipidemic therapy. The control group consisted of 25 patients, which received rosuvastatin at a dose of 10 mg per day in addition to the dietary recommendations. The total duration of observation for each patient was 84 days with three control points: before treatment, on the 28th and the 84th days of therapy. **Results.** The drug Vazosponin on the 84th day of therapy made it possible to achieve a significant ($p < 0.05$) and general decrease in total cholesterol by 38%, LDL – by 17%, VLDL – by 66%, TG – by 47%, CA – by 28%. To the 84th day of the therapy with Vazosponin positive changes were revealed in the biochemical markers of liver function indicator as a significant ($p < 0.05$) decrease in levels of ALT – by 42%, AsAT – by 46%, GGTP – by 61%, ALP – by 23%, total bilirubin – by 41%. In the main group of patients, adverse effects of therapy have not been established. **Conclusion.** The inclusion of Vazosponin in the treatment regimens for patients with non-alcoholic fatty liver pathology and gallbladder cholestasis makes it possible to achieve significant and persistent lipid-lowering and mediated hepatoprotective effects.

Key words: dyslipidemia, lipoproteins, cholesterol, atherogenic coefficient, diosgenin, Vazosponin.

Введение

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – это в первую очередь обменное заболевание, связанное с поглощением и накоплением холестерина преимущественно в стенке желчного пузыря. ХЖП был впервые описан R. Wirhov в 1857 году, однако интерес к проблеме особенно возрос в последнее десятилетие, когда точнее удалось выяснить этиопатогенетические механизмы заболевания, на основании которых появилась возможность разработки эффективных методов его диагностики и схем лечения. Частота

обнаружения ХЖП, по различным данным, колеблется от 3–5 до 50 и более процентов [1, 2]. Подобная вариабельность встречаемости заболевания в значительной степени связана с используемыми методами диагностики ХЖП, характеризующимися различной степенью информативности (макроскопическая или гистологическая оценка операционного материала или аутопсий, инструментальные методы исследования).

В патогенезе развития ХЖП, согласно существующим данным, определяющую роль играет нарушение

липидного обмена организма. При развитии ХЖП источником липидов, накапливаемых стенкой желчного пузыря, являются преимущественно модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), образующиеся под воздействием различных факторов как в плазме крови, так и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [3, 4]. Кроме того, уменьшение сократительной функции желчного пузыря (УФЖП) при сохраненной абсорбционной способности стенок является дополнительным механизмом формирования ХЖП [4].

Таблица 1
Схема мониторинга критериев контроля в ходе исследования

Критерии контроля	До лечения	28-й день	84-й день
Липидный профиль крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ и ИА)	+	+	+
Биохимические маркеры функции печени (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ и общий билирубин)	+	+	+
УЗИ органов брюшной полости	+		+
Регистрация нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ в ОГ		+	+

Таблица 2
Показатели липидного профиля пациентов в исследуемых группах в динамике

	Основная группа (ОГ)			Контрольная группа (КГ)		
	До лечения	28-й день	84-й день	До лечения	28-й день	84-й день
ТГ, ммоль/л	3,2 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,7 ± 0,2	4,1 ± 0,3	3,2 ± 0,2	2,7 ± 0,2
ОХС, ммоль/л	8,3 ± 1,2	6,6 ± 0,5	5,1 ± 0,3	8,6 ± 0,2	7,2 ± 0,5	6,1 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,07 ± 0,5	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,5	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 1,3	4,20 ± 0,96	3,80 ± 0,15	5,50 ± 0,19	4,30 ± 0,96	3,90 ± 0,15
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,8 ± 0,6	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,7	2,6 ± 0,17	2,1 ± 0,4	0,8 ± 0,7
КА, ед.	5,1 ± 1,2	4,9 ± 0,7	3,7 ± 0,9	5,3 ± 1,2	4,3 ± 0,7	3,3 ± 0,9

Отсутствие специфичности клинических проявлений ХЖП определяет сложности в его дифференциальной диагностике с другими хроническими заболеваниями билиарной системы. Так, клиническая картина ХЖП часто проявляется симптомами холецистита, дисфункцией желчных путей или холестолитиазом, при этом основным методом инструментальной диагностики ХЖП остается ультразвуковое исследование (УЗИ) [5, 6].

Длительное время единственным методом лечения при ХЖП была холецистэктомия, однако на современном этапе имеющиеся данные об этиологии и патогенезе заболевания позволили обосновать возможность эффективного применения консервативной патогенетической терапии при некоторых формах ХЖП [7, 8]. Важнейшим этапом в комплексном лечении ХЖП является коррекция выявляемых у пациента липидных нарушений, способствующая регрессу и остановке прогрессирования патологического процесса в стенке желчного пузыря. Наряду с липидоснижающей диетой и изменением образа жизни применяются препараты из группы ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов), однако негативное влияние на функциональное состояние печени нередко ограничивает их использование у данной группы пациентов.

В этой связи для оптимизации холестерина обмена при ХЖП представляется крайне перспективной возможность использования препарата Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия). В его состав входят растительные сапонины, которые позволяют не только существ-

венно скорректировать дислипидемию, но и благотворно повлиять на состояние печени. В основе действующего вещества препарата Вазоспонин – известная молекула диосгенин, которая добывается из экстракта корневищ диоскореи ниппонской. Гиполипидемическое действие определяется способностью диосгенина увеличивать выведение холестерина с желчью и ограничивать всасывание холестерина в кишечнике, тем самым уменьшая его поступление в кровь [9, 10]. Определение возможности, безопасности и эффективности применения препарата Вазоспонин в рамках терапии дислипидемии у пациентов с диффузными изменениями печени и ХЖП явилось **целью настоящего исследования.**

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Городская поликлиника № 40» г. Санкт-Петербурга с июня по сентябрь 2018 года. В исследование вошло 50 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) различной степени активности и ХЖП. Диагноз устанавливался на основании:

- изменений показателей в биохимическом анализе крови: ферментов цитолиза – аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и (или) ферментов холестаза – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина, а также липидного спектра (триглицеридов (ТГ), общего холестерина

(ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и индекса атерогенности (ИА);

- наличия признаков диффузных изменений – жировой дистрофии печени и ХЖП, выявляемых при УЗИ;
- исключения злоупотребления большими алкоголем (более 40 г этанола в день – для мужчин и 25 г – для женщин) и гепатотоксичных лекарственных препаратов;
- отрицательных результатов серологических реакций на маркеры вирусных гепатитов В и С.

Все пациенты были информированы о целях и характере наблюдения и подписали информированное согласие до начала исследования. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы случайным образом на две сопоставимые по полу и возрасту группы.

1. Пациенты основной группы (ОГ) дополнительно к рекомендациям по питанию (стол № 5 с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров) в качестве гиполипидемической терапии получали препарат Вазоспонин ежедневно перорально по две таблетки (одна таблетка – 100 мг) два раза в сутки после еды на протяжении 12 недель (84 дня).
2. Пациенты контрольной группы (КГ) дополнительно к рекомендациям по питанию (стол № 5 с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров) в качестве гиполипидемической

ческой терапии получали препарат розувастатин ежедневно перорально по одной таблетке (одна таблетка – 10 мг) раз в сутки после еды на протяжении 12 недель (84 дня).

Период наблюдения за каждым пациентом составил 12 недель (84 дня) с тремя контрольными точками – до начала терапии, на 28-й и 84-й дни терапии, в ходе которых оценивались предусмотренные протоколом критерии контроля (табл. 1).

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (Statsoft, США). Данные представлены в виде среднего (М) и его стандартной ошибки ($\pm s$). Качественные параметры представлены в виде абсолютных чисел и относительного количества (процентов). Для оценки различий результатов выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Для оценки различий результатов, измеренных в двух разных условиях на одной выборке, использовали критерий Вилкоксона (Т-критерий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Всего в исследование было включено 50 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет, из которых ОГ составили 25 пациентов (15 женщин – 60% и 10 мужчин – 40%, средний возраст – $45,5 \pm 0,6$ года), и КГ – 25 пациентов (12 женщин – 48% и 13 мужчин – 52%, средний возраст – $52,2 \pm 1,2$ года).

Определение показателей липидного профиля в ОГ и КГ в ходе исследования осуществлялось в трех контрольных точках: до начала терапии,

на 28-й и 84-й дни лечения. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Наиболее значимые изменения были выявлены при оценке ТГ, ОХС и атерогенных фракций липопротеинов. В ОГ уровень ТГ на 28-й день наблюдения снизился на 35% ($p < 0,05$), а к 84-му дню – на 47% ($p < 0,05$) в сравнении с исходными значениями. В КГ уровень ТГ также снижался весь период наблюдения: в 28-й день – на 22% ($p < 0,05$); в 84-й день – на 34% ($p < 0,05$).

Динамика уровня ОХС внутри исследуемых групп также значимо изменялась: в ОГ показатели ОХС снизились к 28-м суткам на 20% ($p < 0,05$), а к 84-м суткам – на 38% ($p < 0,05$), в КГ отмечена менее выраженная тенденция в виде уменьшения ОХС на 16 и 29% соответственно ($p < 0,05$).

В ОГ показатели ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП на 28-й день наблюдения достоверно снижались на 9 и 39% соответственно ($p < 0,05$), а на 84-й день были меньше исходных значений на 17 и 66% соответственно ($p < 0,05$). В КГ на 28-й день наблюдения уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП уменьшились на 22 и 20% соответственно ($p < 0,05$), а к последней контрольной точке разница показателей составила 29 и 69% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Снижение индекса атерогенности в динамике было достоверно выявлено в двух исследуемых группах. Так, в ОГ во второй контрольной точке (28-й день) ИА снизился на 4% ($p < 0,05$), а в третьей контрольной точке (84-й день) – на 28% ($p < 0,05$). В КГ разница значений ИА составила 19 и 38% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Содержание ХС ЛПВП в обеих группах на фоне проводимого лечения достоверно не изменилось.

Таким образом, выявляемые в ОГ и КГ к 84-му дню терапии значимые

изменения показателей ТГ, ОХС и атерогенных фракций липопротеинов определяют сопоставимую высокую эффективность проводимой гиполипидемической терапии в исследуемых группах.

В ходе исследования динамический контроль уровня биохимических маркеров функции печени в ОГ и КГ также осуществлялся в трех контрольных точках: до начала терапии, на 28-й и 84-й дни терапии. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Исходно в исследуемых группах средние значения показателей сывороточных ферментов (кроме ЩФ) и общего билирубина определялись выше нормы, при этом на фоне терапии их динамика существенно отличалась в ОГ и КГ. Так, в ОГ уровень всех исследуемых показателей снижался на протяжении периода наблюдения, и к 84-му дню средние значения определяемых биохимических маркеров были в пределах референсных значений. В свою очередь, в КГ подобная тенденция наблюдалась только в отношении общего билирубина и ЩФ, остальные показатели, напротив, повышались (рис. 3).

Так, в ОГ уровни АлАТ и АсАТ на 28-й день наблюдения достоверно снизились на 21 и 28% соответственно ($p < 0,05$), а к 84-му дню разница показателей составила 42 и 46% соответственно ($p < 0,05$), в сравнении с исходными значениями. В КГ значения АлАТ и АсАТ на 28-й день наблюдения, напротив, повысились 34 и 21% соответственно ($p < 0,05$), а к третьей контрольной точке (84-й день) – на 40 и 33% соответственно ($p < 0,05$). В отношении показателей ГГТП отмечена схожая тенденция, в ОГ уровни ГГТП достоверно снижаются к 28-му и 84-му дню наблюдения на 37 и 61% соответственно ($p < 0,05$), а в КГ повышаются до 3% ($p < 0,05$).

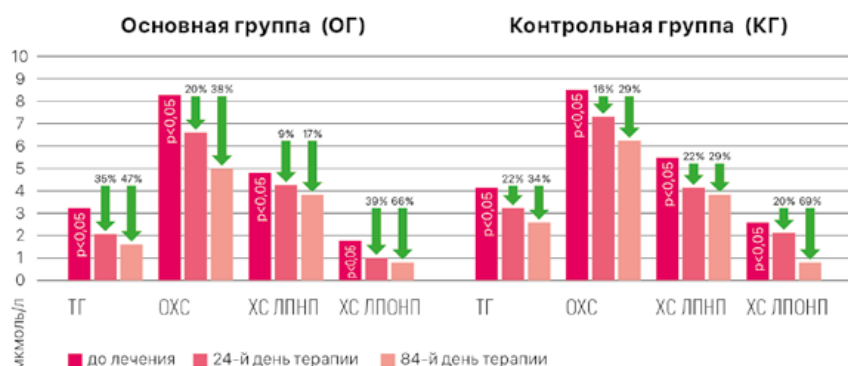


Рисунок 1. Показатели липидограммы в динамике на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

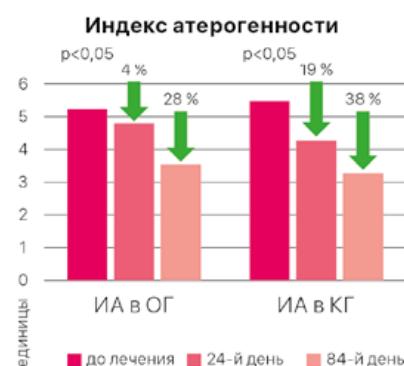


Рисунок 2. Динамика ИА на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

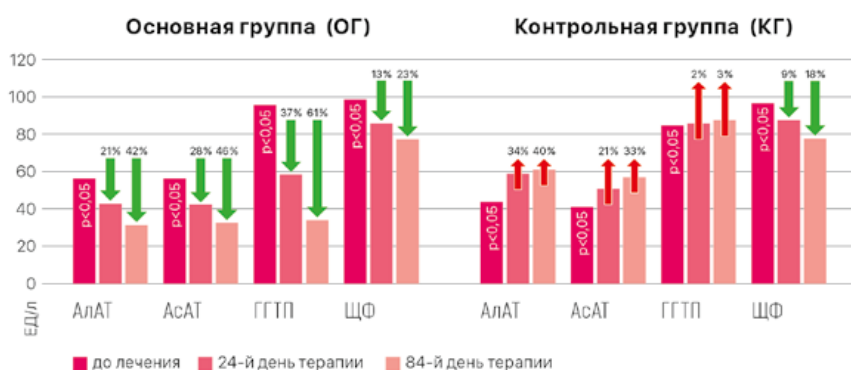


Рисунок 3. Показатели биохимических маркеров функции печени в динамике на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

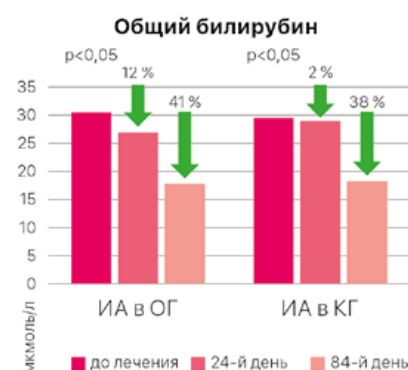


Рисунок 4. Динамика уровня общего билирубина на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

Таблица 3
Показатели уровня биохимических маркеров функции печени в исследуемых группах в динамике

	Основная группа (ОГ)			Контрольная группа (КГ)		
	До лечения	28-й день	84-й день	До лечения	28-й день	84-й день
АлАТ (N до 41 ЕД/л)	56,2 ± 24,1	44,4 ± 5,0	32,8 ± 5,1	44,2 ± 21,1	59,4 ± 5,0	61,8 ± 5,1
АсАТ (N до 37 ЕД/л)	57,2 ± 13,6	41,3 ± 4,7	31,1 ± 5,5	42,2 ± 13,6	51,3 ± 4,7	56,1 ± 5,5
ГГТП (N до 61 ЕД/л)	94,6 ± 14,6	59,3 ± 11,3	37,0 ± 19,5	84,6 ± 14,6	86,3 ± 11,3	87,0 ± 19,5
ЩФ (N до 104 ЕД/л)	98,7 ± 13,2	85,7 ± 13,2	76,2 ± 17,1	96,7 ± 13,2	87,7 ± 13,2	79,2 ± 17,1
Общий билирубин (N до 20,5 мкмоль/л)	30,3 ± 5,9	26,8 ± 0,6	17,9 ± 1,3	29,3 ± 5,9	28,8 ± 0,6	18,3 ± 1,3

Показатели ЩФ и общего билирубина (рис. 4) в динамике снижаются в обеих группах. На 28-й день наблюдения уровни ЩФ и общего билирубина уменьшились в ОГ на 13 и 12% соответственно ($p < 0,05$), в третьей контрольной точке – на 23 и 41% соответственно ($p < 0,05$). В КГ показатели ЩФ и общего билирубина во второй контрольной точке снизились на 9 и 2% соответственно ($p < 0,05$), на 84-й день наблюдения – на 18 и 38% соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, выявляемые в ОГ к 84-му дню терапии положительные изменения показателей биохимических маркеров функции печени свидетельствуют о наличии гепатопротекторного эффекта и высокой безопасности гипополипидемической терапии, в отличие от данных, наблюдаемых в КГ.

Согласно результатам, полученным при УЗИ печени у пациентов ОГ и КГ, достоверно значимых изменений ее размеров выявлено не было, вероятно, в связи с непродолжительной длительностью терапии и периода наблюдения, предусмотренных в рамках настоящего исследования. По данным УЗИ желчного пузыря, в ОГ к 84-му дню терапии отмечалось некоторое уменьшение его размеров, а также достоверное уменьшение на 60% (с 3,2 до 1,2 мм;

$p < 0,05$) размеров среднего диаметра холестериновых полипов, определяемых до лечения. У пяти пациентов ОГ на контрольном УЗИ желчного пузыря холестериновые полипы не обнаруживались. В КГ подобной положительной динамики отмечено не было.

При оценке безопасности гипополипидемической терапии в ОГ нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии, зафиксированы не были, что свидетельствует о хорошей переносимости исследуемого препарата.

Выводы

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать следующие выводы:

- включение препарата Вазоспонин в схемы лечения пациентов с НАЖБП и ХЖП позволяет добиться значимого и достоверного снижения показателей ТГ, ОХС и атерогенных фракций липопротеинов в крови, что определяет высокую эффективность гипополипидемической терапии и способствует уменьшению размеров холестериновых полипов, предотвращая прогрессирование заболевания;
- препарат Вазоспонин обладает высоким профилем безопасно-

сти и не оказывает токсического влияния на печень, а напротив, способствует нормализации ее биохимических маркеров в крови, определяя опосредованный гепатопротекторный эффект, что особенно важно для рассматриваемой группы пациентов.

Список литературы

1. Ильченко А. А., Морозов И. А., Хомерики С. Г., Орлова Ю. Н. Холестероз желчного пузыря: Руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007; 232.
2. Zhang N., Yang Y., Steinbrecher U. P. Structural requirements for the binding of modified proteins to the scavenger receptor of a macrophages. J. Biol. Chem. 1993; 268: 5535–5542.
3. Khairy G. A., Guraya S. Y., Murshid K. R. Cholesterosis. Incidence, correlation with serum cholesterol level and the role of laparoscopic cholecystectomy. Saudi Med J. 2004; 25 (9): 1226–1228.
4. Ильченко А. А. Холестероз желчного пузыря. Тактика ведения больного и лечение. Трудный пациент. 2010. № 6. С. 45–50.
5. Damore L. J., Cook C. H., Fernandez K. L. et al. Ultrasonography incorrectly diagnoses gallbladder polyps. Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2001; 11 (2): 88–91.
6. Jones-Monahan K. S., Gruenberg J. C., Finger J. E. et al. Isolated small gallbladder polyps: an indication for cholecystectomy in symptomatic patients. Am. Surg. 2000; 66 (8): 716–719.
7. Буторова Л. И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей. М. Форте принт, 2012. 52 с.
8. Минущин О. Н. Возможности консервативного лечения холестероза желчного пузыря. Медицинский совет. 2010. № 5–6. С. 5–8.
9. Fang-Chun Wu and Jian-Guo Jiang. Effects of diosgenin and its derivatives on atherosclerosis. Food Funct. 2019; 10: 7022–7036.
10. CHEN Yan, TANG You-Mei, YU Su-Lan, HAN Yu-Wei, KOU Jun-Ping, LIU Bao-Lin, YU Bo-Yang. Advances in the pharmacological activities and mechanisms of diosgenin. Chinese Journal of Natural Medicines. 2015, 13 (8): 0578–0587.