

© Максименко В.Б., Громаков Л.А., Синютин С.Е., 2020
DOI 10.20310/2658-7688-2020-2-4(8)-28-40
УДК 612.35:616.153.455_008.61+616.12_008.331.1

Фармакоэпидемиологическое изучение эффективности коррекции гипергликемии больных сахарным диабетом 2 типа с поражениями печени сахароснижающей терапией и лекарственными препаратами эссенциальных фосфолипидов

**Валерий Борисович МАКСИМЕНКО¹, Лука Анатольевич ГРОМАКОВ^{1,2},
Светлана Евгеньевна СИНЮТИНА¹**

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»,
Медицинский институт
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33
²ТОГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Тамбова»
392001, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Юрия Гагарина, 143Б
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-3522>, e-mail: maksivb@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1623-9257>, e-mail: gromacov7@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2118-9108>, e-mail: sinjutina_s_e@mail.ru

Pharmacoepidemiological study of the effectiveness of hyperglycemia correction among patients with type 2 diabetes mellitus with liver lesions with diabetes lowering therapy and essential phospholipid drugs

**Valery B. MAKSIMENKO¹, Luka A. GROMAKOV^{1,2},
Svetlana E. SINYUTINA¹**

¹Derzhavin Tambov State University, Medical Institute
33 Internatsionalnaya St., Tambov 392000, Russian Federation
²Tambov City Clinical Hospital no. 4
143B Yuriy Gagarin St., Tambov 392001, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-3522>, e-mail: maksivb@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1623-9257>, e-mail: gromacov7@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2118-9108>, e-mail: sinjutina_s_e@mail.ru

Аннотация. *Цель исследования:* изучить возможность повышения эффективности лечения гипергликемии у больных сахарным диабетом 2 типа путем коррекции структурно-функционального состояния печени с помощью препаратов эссенциальных фосфолипидов. *Материалы и методы.* В когортном ретроспективном исследовании изучены истории болезней 1050 больных сахарным диабетом 2 типа, среди которых у 205 были обнаружены осложнения со стороны печени. Диагноз стеатогепатита у больных сахарным диабетом 2 типа верифицировали на основании повышения активности печеночных трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови. Метаболический синдром верифицировали по 3 критериям: абдоминальному ожирению, дислипидемии и артериальной гипертензии. Жировой гепатоз диагностировали на основании УЗИ-исследования. Три раза в течение курса лечения у больных изучался гликемический профиль. Больные подразделялись на группы исследования: сахарный диабет 2 типа без заболеваний печени (контроль); сахарный диабет 2 типа с заболеваниями печени (хронический персистирующий гепатит, хронический стеатогепатит) получали стандартную сахароснижающую терапию; сахарный диабет 2 типа с такой же патологией печени, которым на фоне сахароснижающей терапии были дополни-

тельно назначены лекарственные препараты эссенциальных фосфолипидов (эссенциале форте внутривенно по 10 мл/сут и per os по 500 мг; эсливер – per os по 500 мг (1 капс.) × 3 раза/сут). *Статистические методы:* подсчет величины средней, ошибки средней, достоверности различий по критерию Стьюдента, процента различий между группами. Фармакоэпидемиологическими методами оценивали отношение рисков и отношение шансов лечебного эффекта эссенциальных фосфолипидов. *Результаты.* Больные с поражениями печени составляют 19,5 % среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Среди них на долю пациентов с жировым гепатозом приходится 3,3 %; со стеатогепатитом – 3 %; с метаболическим синдромом в сочетании с жировым гепатозом и стеатогепатитом – 14,3 %. Более чем 4-кратное увеличение относительного шанса и 2-кратное возрастание относительного риска гипогликемического эффекта при сахарном диабете 2 типа и стеатозе печени, вероятно, связано с жиромобилизирующим и мембранотропным действием эссенциальных фосфолипидов на печень. 1,7-кратное увеличение относительного шанса и 1,5-кратное возрастание относительного риска гипогликемического эффекта при сахарном диабете 2 типа и стеатогепатите, по-видимому, обусловлено холеретическим эффектом эссенциальных фосфолипидов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; неалкогольная жировая болезнь печени; гликемический профиль; лекарственные препараты эссенциальных фосфолипидов; фармакоэпидемиология; отношение рисков; отношение шансов

Для цитирования: Максименко В.Б., Громаков Л.А., Синютин С.Е. Фармакоэпидемиологическое изучение эффективности коррекции гипергликемии больных сахарным диабетом 2 типа с поражениями печени сахароснижающей терапией и лекарственными препаратами эссенциальных фосфолипидов. Медицина и физическая культура: наука и практика. 2020;2(8):28-40. DOI 10.20310/2658-7688-2020-2-4(8)-28-40.

Abstract. The aim of the study is to study the possibility of improving the effectiveness of hyperglycemia treatment among patients with type 2 diabetes mellitus by correcting the structural-functional state of the liver using essential phospholipid preparations. *Materials and methods.* The cohort retrospective study examined the medical histories of 1050 patients with type 2 diabetes mellitus, among whom 205 had liver complications. Diagnosis of steatohepatitis among patients with type 2 diabetes mellitus was verified based on increased activity of hepatic transaminases and serum bilirubin concentration. Metabolic syndrome was verified according to 3 criteria: abdominal obesity, dyslipidemia and arterial hypertension. Fatty hepatosis was diagnosed based on an ultrasound study. Three times during the course of treatment of the patients the glycemic profile was studied. Patients were divided into study groups: type 2 diabetes mellitus without liver diseases (control); type 2 diabetes mellitus with liver disease (chronic persistent hepatitis, chronic steatohepatitis) received standard diabetes reduction therapy; type 2 diabetes mellitus with the same liver pathology, which was additionally prescribed essential phospholipid drugs (essentiale forte intravenously 10 ml/day and per os at 500 mg; essliver – per os 500 mg (1 cap) 3 times/day). *Statistical methods:* calculating the value of the average, the error of the average, the reliability of the differences according to the Student criterion, the percentage of differences between groups. Pharmacoepidemiological methods evaluated the hazard ratio and the odds ratio of the therapeutic effect of essential phospholipids. *Results.* Patients with liver lesions make up 19.5 % among patients with type 2 diabetes mellitus. Among them, patients with fatty hepatosis account for 3.3 %; with steatohepatitis – 3 %; with metabolic syndrome in combination with fatty hepatosis and steatohepatitis – 14.3 %. More than a 4-fold increase in relative chance and a 2-fold increase in relative risk of hypoglycemic effect in type 2 diabetes mellitus and hepatic steatosis is likely due to the fat-lysis and membranotropic effects of essential phospholipids on the liver. 1.7-fold increase in relative chance and 1.5-fold increase in relative risk of hypoglycemic effect in type 2 diabetes mellitus and steatohepatitis appears to be due to choleric effect of essential phospholipids.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver disease; glycemic profile; essential phospholipid drugs; pharmacoepidemiology; risk ratio; odds ratio

For citation: Maksimenko V.B., Gromakov L.A., Sinyutina S.E. Farmakoepidemiologicheskoye izucheniye effektivnosti korrektsii giperglikemii bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa s

porazheniyami pecheni sakharosnizhayushchej terapij i lekarstvennymi preparatami essentsial'nykh fosfolipidov [Pharmacoepidemiological study of the effectiveness of hyperglycemia correction among patients with type 2 diabetes mellitus with liver lesions with diabetes lowering therapy and essential phospholipid drugs]. *Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika. – Medicine and Physical Education: Science and Practice.* 2020;2(8):28-40. DOI 10.20310/2658-7688-2020-2-4(8)-28-40. (In Russian, Abstr. in Engl.)

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов. СД 2 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1, с. 10-13].

С 1995 по 2015 г. численность больных СД в мире увеличилась более, чем в 2 раза, и достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек. В Российской Федерации как и во всех странах мира отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД, в РФ на окончание 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,30 млн человек (3,0 % населения), из них: 92 % (4 млн) – СД 2 типа, 6 % (255 тыс.) – СД 1 типа и 2 % (75 тыс.) – другие типы СД. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 50 % случаев СД 2 типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8–9 млн человек (около 6 % населения) [1, с. 10-13].

Основным метаболическим нарушением СД является гипергликемия, которая приобретает хронический характер и оказывает токсическое, повреждающее воздействие на многочисленные ткани-мишени. СД 2 типа характеризуется двумя фундаментальными дефек-

тами: инсулинорезистентностью (ИР) на уровне жировой ткани, скелетных мышц, миокарда и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы.

Печень занимает основное место в метаболизме углеводов. Из крови в печень глюкоза поступает без участия инсулина инсулиннеопосредованным путем и запасает ее в виде гликогена. Наряду с этим, печень осуществляет процессы глюконеогенеза – синтеза глюкозы из неуглеводных метаболитов. Благодаря гликогенолизу (разрушению гликогена) и неоглюконеозу печень участвует в поддержании физиологического уровня глюкозы в крови в постабсорбционный период [2, с. 291-308] (рис. 1). В постпрандиальном периоде глюкоза поступает в кровь из абсорбированных с пищей углеводов и распределяется в основном в скелетные мышцы, где запасается в виде гликогена (рис. 1). При возникновении инсулинорезистентности данный процесс нарушается и гипергликемия длительно сохраняется.

Заболевания печени являются частыми осложнениями СД 2 типа, которые обнаруживаются у 40 % больных. При них нарушаются процессы участия печени в углеводном обмене. В связи с этим актуальным является изучение возможности фармакологической коррекции структуры и функций печени для повышения эффективности лечения гипергликемии при СД 2 типа, осложненном печеночной патологией.

Цель исследования: изучить возможность повышения эффективности лечения гипергликемии у больных СД 2 типа путем коррекции структурно-функционального состояния печени с помощью препаратов эссенциальных фосфолипидов.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту отдельных заболеваний печени у больных СД 2 типа.
2. Определить эффективность применения эссенциальных фосфолипидов в коррекции гликемического профиля при различных заболеваниях печени у больных СД 2 типа.

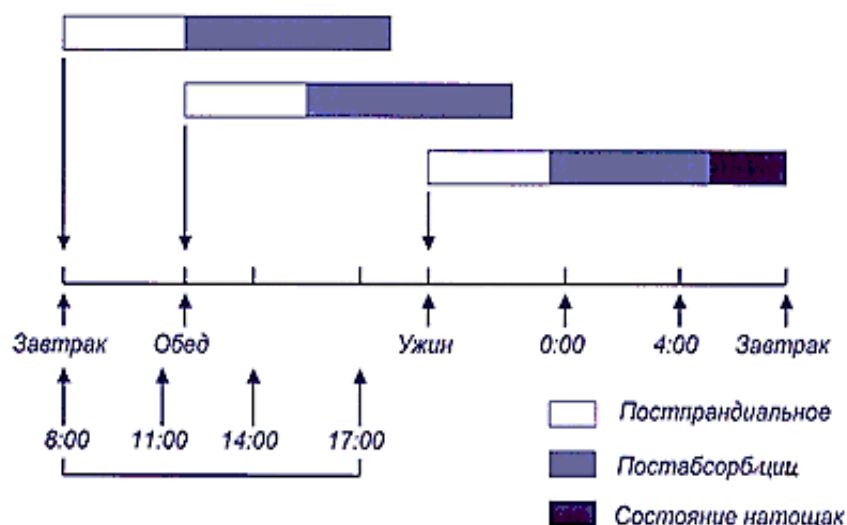


Рис. 1. Суточное распределение видов гликемии в связи с приемами пищи
Fig. 1. Daily distribution of glycemia in relation to meals

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортном ретроспективном исследовании изучены 1050 историй болезни пациентов с СД 2 типа, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Тамбовской областной клинической больницы¹. Среди них выделены больные с СД 2 типа с осложнениями со стороны печени (205 человек).

Проводились лабораторные биохимические исследования: общий анализ крови с подсчетом абсолютного содержания лимфоцитов, определение концентрации общего белка, глюкозы крови, холестерина, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АСТ, АЛТ), билирубина по фракциям. Три раза в течение курса лечения у больных изучался гликемический профиль: при поступлении, через неделю пребывания в стационаре и в конце курса лечения. Определялась концентрация глюкозы в крови: натощак, через 2 часа после завтрака и через 2 часа после обеда. Для контроля соблюдения диеты, исключения из рациона легкоусвояемых углеводов, в течение 1 недели определяли концентрацию в крови фруктозамина.

¹ К работе с персональной архивной информацией был допущен Громаков Л.А. как медработник, имеющий соответствующую квалификацию, с целью проведения научных исследований на базе анализа обезличенных данных.

Диагноз гепатита у больных СД-2 верифицировали на основании повышения активности печеночных трансаминаз: АЛТ, АСТ и концентрации билирубина в сыворотке крови. Метаболический синдром верифицировали по 3 критериям: абдоминальному ожирению, дислипидемии и артериальной гипертензии. Жировой гепатоз диагностировали на основании УЗИ-исследования по двум признакам: затуханию эхосигнала по глубине и отсутствию визуализации диафрагмы.

Больные подразделялись на группы исследования: СД 2 типа без заболеваний печени (контроль); СД 2 типа с различными заболеваниями печени (хронический персистирующий гепатит, хронический стеатогепатит) получали стандартную сахароснижающую терапию; СД 2 типа с такой же патологией печени, которым на фоне сахароснижающей терапии были дополнительно назначены лекарственные препараты эссенциальных фосфолипидов (*Эссенциале форте* внутривенно по 10 мл/сут и per os по 500 мг; *эссливер* – per os по 500 мг (1 капс.) × 3 раза/сут).

Статистические методы: подсчет величины средней, ошибки средней, достоверности различий по критерию Стьюдента, процента различий между группами. Фармакоэпидемиологическими методами оценивали отношение рисков и отношение шансов лечебного эффекта эссенциальных фосфолипидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При изучении эффективности лечения у всех 205 пациентов исследуемой группы установлено, что стационарное лечение больных в соответствии с действующими клиническими протоколами в течение двух недель госпитализации оказало достоверный сахароснижающий эффект на все показатели гликемического профиля. Тогда как дополнительное лечение гипергликемии с помощью эссенциальных фосфолипидов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без учета осложнений со стороны печени не выявило дополнительного лечебного эффекта при статистическом, фармакоэпидемиологическом исследованиях (табл. 1, 2).

В изучаемой когорте больных СД 2 типа стеатогепатит был обнаружен у 31 пациентов, что составило 3 % от всех изученных

историй болезни и 15,1 % больных с поражениями печени. Среди них не получали препараты незаменимых жирных кислот 10 – 32,3 %; получали их – 21 – 67,7 %.

У больных СД 2 типа, осложненным стеатогепатитом, стандартное стационарное лечение оказало достоверное гипогликемическое действие преимущественно на тощачковую и постпрандиальную (послеобеденную) гипергликемию (табл. 3). Дополнительное назначение лекарственных препаратов эссенциальных фосфолипидов также оказало достоверный сахароснижающий эффект, но преимущественно на постпрандиальную гипергликемию после завтрака (табл. 3). Фармакоэпидемиологический анализ полученных результатов позволил уточнить фармакодинамику эссенциальных фосфолипидов в этой клинической ситуации (табл. 4).

Таблица 1

Влияние эссенциальных фосфолипидов на гликемический профиль у больных сахарным диабетом 2 типа

Table 1

Effect of essential phospholipids on glycemic profile among patients with type 2 diabetes mellitus

Группа пациентов Patient group		Гликемия Glycemia		
		натощак on an empty stomach	постпрандиальная postprandial	
			после завтрака after breakfast	после обеда after lunch
Не получали эссенциальные фосфолипиды Did not take essential phospholipids	Больные сахарным диабетом 2 типа, до лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, before treatment	8,2 ± 0,30 n = 127	10,1 ± 0,35 n = 127	7,6 ± 0,25 n = 105
	Больные сахарным диабетом 2 типа, после лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, after treatment	6,2 ± 0,17*** n = 122	7,3 ± 0,18*** n = 120	5,8 ± 0,13*** n = 92
	% снижения % of reduction	24,2	27,4	24,2
Получали эссенциальные фосфолипиды Took essential phospholipids	Больные сахарным диабетом 2 типа, до лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, before treatment	8,4 ± 0,31 n = 78	9,4 ± 0,36 n = 78	8,3 ± 0,38 n = 74
	Больные сахарным диабетом 2 типа, после лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, after treatment	6,9 ± 0,23*** n = 77	8,1 ± 0,29** n = 74	6,5 ± 0,22*** n = 73
	% снижения % of reduction	18	14,2	21,2

Примечание: * – достоверно в 95 % случаев; ** – достоверно в 99 % случаев; *** – достоверно в 99,9 % случаев.
 Note: * – reliably in 95 % of cases; ** – reliably in 99 % of cases; *** – reliably in 99.9 % of cases.

Таблица 2

**Фармакоэпидемиологическая оценка эффективности эссенциальных фосфолипидов
в коррекции гипергликемии при сахарном диабете 2 типа**

Table 2

**Pharmacoepidemiological evaluation of the efficacy of essential phospholipids
in the correction of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus**

Критерии оценки Evaluation criteria	Группа I I Group			Группа II II Group		
	получали эссенциальные фосфолипиды took essential phospholipids			не получали эссенциальные фосфолипиды did not take essential phospholipids		
	8:00	12:00	14:00	8:00	12:00	14:00
Риск нормализации гликемии Risk of glycemia normalization	0,44	0,24	0,50	0,58	0,26	0,66
Шанс нормализации гликемии Chance to normalize glycemia	0,80	0,30	1,00	1,36	0,35	1,97
	8:00		12:00		14:00	
Отношение рисков Risk ratio	0,76		0,92		0,76	
Отношение шансов Odds ratio	0,60		0,85		0,50	

Таблица 3

**Влияние эссенциальных фосфолипидов на гликемический профиль
больных сахарным диабетом 2 типа со стеатогепатитом**

Table 3

**Effect of essential phospholipids on glycemic profile of patients with type
2 diabetes mellitus with steatohepatitis**

Группа пациентов Patient group		Гликемия Glycemia		
		натощак on an empty stomach	постприандиальная postprandial	
			после завтрака after breakfast	после обеда after lunch
Не получали эссенциальные фосфолипиды Did not take essential phospholipids	Больные сахарным диабетом 2 типа, до лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, before treatment	9,1 ± 0,72 n = 10	11,2 ± 1,26 n = 10	8,6 ± 0,75 n = 10
	Больные сахарным диабетом 2 типа, после лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, after treatment	6,0 ± 0,56** n = 10	8,6 ± 1,14 n = 10	6,1 ± 0,55* n = 8
	% снижения % of reduction	34,1	26,0	29,5
Получали эссенциальные фосфолипиды Took essential phospholipids	Больные сахарным диабетом 2 типа, до лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, before treatment	8,0 ± 0,53 n = 21	9,5 ± 0,70 n = 21	8,3 ± 0,98 n = 17
	Больные сахарным диабетом 2 типа, после лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, after treatment	6,7 ± 0,40 n = 21	7,7 ± 0,53* n = 20	6,3 ± 0,44 n = 19
	% снижения % of reduction	16,4	19,0	24,6

Примечание: * – достоверно в 95 % случаев; ** – достоверно в 99 % случаев.

Note: * – reliably in 95 % of cases; ** – reliably in 99 % of cases.

Таблица 4

**Фармакоэпидемиологическая оценка эффективности эссенциальных фосфолипидов
 в коррекции гипергликемии при сахарном диабете 2 типа и стеатогепатите**

Table 4

**Pharmacoepidemiological evaluation of the efficacy of essential phospholipids in the correction
 of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus and steatohepatitis**

Критерии оценки Evaluation criteria	Группа I I Group			Группа II II Group		
	получали эссенциальные фосфолипиды took essential phospholipids			не получали эссенциальные фосфолипиды did not take essential phospholipids		
	8:00	12:00	14:00	8:00	12:00	14:00
Риск нормализации гликемии Risk of glycemia normalization	0,4	0,3	0,6	0,6	0,2	0,9
Шанс нормализации гликемии Chance to normalize glycemia	0,7	0,5	1,3	1,25	0,3	6
	8:00		12:00		14:00	
Отношение рисков Risk ratio	0,7		1,5		0,7	
Отношение шансов Odds ratio	0,5		1,7		0,2	

Установлено, что дополнительное действие гепатопротекторов отмечается на постпрандиальную гипергликемию после завтрака. Об этом свидетельствуют превышающие единицу показатели относительного риска и относительного шанса сахароснижающего эффекта эссенциальных фосфолипидов. Иными словами, частота гипогликемического действия стационарного лечения гипергликемии при сахарном диабете возрастает в 1,5–1,7 раза. Однако на гипергликемию натощак у пациентов с СД 2 типа и стеатогепатитом эссенциальные фосфолипиды влияния не оказывают.

Стеатоз печени без сопутствующего гепатита был обнаружен у 35 пациентов, что составило 3,3 % от всех изученных историй болезни и 17,7 % от количества больных с поражениями печени. Среди них не получали лекарственные препараты незаменимых жирных кислот 16 – 45,7 % и получали их 19 – 54,3 %.

У больных с жировым гепатозом на фоне СД 2 типа стандартное стационарное лечение продемонстрировало заметный сахароснижающий эффект преимущественно на постпрандиальную гипергликемию (табл. 5).

Лекарственные препараты незаменимых жирных кислот на фоне стандартной терапии СД 2 типа достоверно на 32 % уменьшали концентрацию глюкозы в крови натощак. Тогда как постпрандиальная гипергликемия у них снижалась менее заметно и статистически не достоверно.

Фармакоэпидемиологический анализ эффективности эссенциальных жирных кислот при стеатозе печени на фоне СД 2 типа продемонстрировал заметное возрастание частоты сахароснижающего действия стационарного лечения. Так, риск нормализации гипергликемии вырос с 0,37 до 0,74, в то время как шанс с 0,6 до 2,8. Эти изменения определили возрастание коэффициента отношения рисков до 2 и коэффициента возрастания шансов до 4,66 (табл. 6). Следовательно, гепатотропное действие лекарственных препаратов незаменимых жирных кислот наиболее эффективно восстанавливают функцию печени при развитии ее ожирения.

Биохимические исследования продемонстрировали высокую эффективность лекарственных препаратов эссенциальных фосфолипидов в лечении заболеваний печени у больных сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 5

Влияние эссенциальных фосфолипидов на гликемический профиль больных сахарным диабетом 2 типа с жировым гепатозом

Table 5

Effect of essential phospholipids on glycemic profile of patients with type 2 diabetes mellitus with fatty hepatitis

Группа пациентов Patient group		Гликемия Glycemia		
		натощак on an empty stomach	постпрандиальная postprandial	
			после завтрака after breakfast	после обеда after lunch
Не получали эссенциальные фосфолипиды Did not take essential phospholipids	Больные сахарным диабетом 2 типа, до лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, before treatment	8,8 ± 0,57 n = 16	8,9 ± 0,73 n = 16	8,0 ± 0,64 n = 16
	Больные сахарным диабетом 2 типа, после лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, after treatment	7,3 ± 0,67 n = 16	7,0 ± 0,49* n = 16	5,7 ± 0,44** n = 16
	% снижения % of reduction	17,1	21,5	29,0
Получали эссенциальные фосфолипиды Took essential phospholipids	Больные сахарным диабетом 2 типа, до лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, before treatment	9,1 ± 0,77 n = 19	8,9 ± 0,72 n = 19	7,9 ± 0,58 n = 19
	Больные сахарным диабетом 2 типа, после лечения Patients with type 2 diabetes mellitus, after treatment	6,2 ± 0,45** n = 19	7,6 ± 0,62 n = 18	6,6 ± 0,44 n = 18
	% снижения % of reduction	32,0	14,0	16,5

Примечание: * – достоверно в 95 % случаев; ** – достоверно в 99 % случаев.
Note: * – reliably in 95 % of cases; ** – reliably in 99 % of cases.

Таблица 6

Фармакоэпидемиологическая оценка эффективности эссенциальных фосфолипидов в коррекции гипергликемии при сахарном диабете 2 типа и жировом гепатозе

Table 6

Pharmacoepidemiological evaluation of the efficacy of essential phospholipids in the correction of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus and fatty hepatitis

Критерии оценки Evaluation criteria	Группа I I Group			Группа II II Group		
	получали эссенциальные фосфолипиды took essential phospholipids			не получали эссенциальные фосфолипиды did not take essential phospholipids		
	8:00	12:00	14:00	8:00	12:00	14:00
Риск нормализации гликемии Risk of glycemia normalization	0,74	0,30	0,47	0,37	0,37	0,62
Шанс нормализации гликемии Chance to normalize glycemia	2,80	0,50	0,90	0,60	0,60	1,70
	8:00		12:00		14:00	
Отношение рисков Risk ratio	2,00		0,80		0,75	
Отношение шансов Odds ratio	4,66		0,76		0,54	

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поражения печени при СД 2 типа существенно осложняют течение и ухудшают прогноз данного заболевания и объединяются под общим названием неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Понятие НАЖБП охватывает ряд изменений печени, к которым относят: жировую дистрофию печени – стеатоз, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный или метаболический стеатогепатит (НАСГ) и фиброзом – с возможностью прогрессии с исходом в цирроз печени [3]. В России по данным исследований DIREG 1 и DIREG 2, проведенных с 2007 по 2014 г., распространенность этой патологии составляет около 72 % от всех диффузных заболеваний печени [4; 5]. Пациенты с СД 2 типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [6]. Сочетание СД 2 типа и НАЖБП у пациента увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 53 %, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в 2–2,5 раза [7; 8]. Установлены достоверно значимые положительные корреляционные связи в развитии артериальной гипертензии и СД 2 типа с наличием изменений в печени по типу стеатоза [9]. НАЖБП может быть и вторичной – в результате внешних воздействий, применения ряда лекарственных препаратов, биологически активных добавок, синдрома мальабсорбции и других причин. Показано, что у больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом признаки НАЖБП выявляются в 89 % случаев, причем при наличии раннего нарушения углеводного обмена и СД 2 типа – в 100 % случаев [10]. Однако частота отдельных проявлений НАЖБП при СД 2 типа остается недостаточно изученной.

В настоящем исследовании использованы инструментально-биохимические критерии НАЖБП на основании данных DIREG I [11] и Dionysos [12], показавших, что на стадии стеатоза выявляется только увеличение печени и изменения ее по типу жировой дистрофии при ультразвуковом исследовании.

Стадия стеатогепатита характеризуется появлением изменений в биохимических печеночных пробах – повышения уровней ферментов АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). По обобщенным данным, лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50–90 % больных НАСГ. Активность сывороточных трансаминаз стабильная и составляет не более 4 норм. Чаще активность АЛТ превышает таковой показатель у АСТ. Выраженность цитолиза не имеет достоверной связи с проявлениями стеатоза и фиброза печени. У 30–60 % больных НАСГ повышена активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и ГГТП, но не более чем двукратно. Концентрация билирубина крови в пределах 25–35 мм/л наблюдается в 12–17 % случаев.

Из 1050 изученных историй болезни НАЖБП была обнаружена в 19,5 % случаев. Больные с СД 2 типа и жировым гепатозом составили 3,3 %. На долю пациентов со стеатогепатитом пришлось 3 %. В остальных 13,2 % случаев НАЖБП протекала в сочетании с метаболическим синдромом, результаты лечения которого будут рассмотрены далее.

Лекарственные препараты эссенциальных фосфолипидов относятся к первой линии фармакологических средств лечения НАЖБП. Патогенетическим обоснованием их применения для дополнительной коррекции гипергликемии при СД 2 типа, осложненном поражением печени, являются особенности участия этого органа в углеводном обмене. Нарушение поступления глюкозы из крови в печень без участия инсулина может быть обусловлено изменениями структуры мембран гепатоцитов, связанных с депонированием в них липидов (холестерина). Интра- и экстрацеллюлярное накопление триглицеридов в печеночной паренхиме также затрудняет транспорт глюкозы, процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. При появлении внутريدольковых инфильтратов, обусловленных воспалением (стеатогепатит), присоединяются процессы некроза и некробиоза гепатоцитов, о чем свидетельствует возрастание активности печеночных трансаминаз. Это также нарушает способность печени участвовать в регуляции уровня глюкозы в крови.

Фармакодинамически можно выделить две группы терапевтических эффектов эссенциальных фосфолипидов в лечении заболеваний печени. Гепатотропное действие, оказывающее непосредственный эффект на структуру и функцию печени. Холеретическое действие – интенсифицирующее процессы образования и секреции желчи. Эссенциальные фосфолипиды, применяемые в медицинской практике, по своему строению близки эндогенным фосфолипидам. Однако превосходят их по действию благодаря высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот (> 70 %): восстанавливают структуру мембран гепатоцитов и ингибируют перекисное окисление мембранных липидов, обладая антиоксидантным действием; оказывают антифиброзный эффект, предотвращая аккумуляцию коллагена 1 типа, за счет увеличения активности коллагеназы. Для лечения стеатоза печени существенно важно, что эссенциальные фосфолипиды нормализуют метаболизм липидов печени, являясь структурными и функциональными элементами липопротеинов. Они увеличивают активность липопротеинлипазы плазмы крови, осуществляющей внутрисосудистое расщепление хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности. В составе последних происходит мобилизация триглицеридов из печени. Кроме того, активируют лецитин-холестеринацилтрансферазу, участвующую в эстерификации холестерина в составе липопротеидов высокой плотности. Имеются убедительные доказательства целесообразности использования эссенциальных фосфолипидов для коррекции метаболических расстройств при СД обоих типов, дислипидопроteinемиях и ожирении [13; 14]

Однако у больных СД 2 типа с поражениями печени не изучалось влияние лечения эссенциальными фосфолипидами на показатели гликемического профиля. Учитывая фармакодинамику препаратов незаменимых фосфолипидов и особенности участия печени в поддержании уровня глюкозы крови, можно предположить, что мобилизация жира из печени будет способствовать уменьшению выраженности гипергликемии.

Наиболее заметным данное влияние было у пациентов с СД 2 типа и жировым гепатозом, когда двухнедельное лечение данными гепатопротекторами увеличивало относительный риск снижения уровня глюкозы крови натощак в 2 раза, относительный шанс – в 4,66 раза. Следовательно, во столько раз увеличивалось число больных с положительным лечебным эффектом. По-видимому, в данной ситуации проявлялся мембранотропный эффект эссенциальных фосфолипидов, способствующий восстановлению структуры и функции гепатоцитов и секреции липопротеидов очень низкой плотности из печени. Это восстанавливало процессы захвата глюкозы печенью, подавляло распад гликогена и синтез глюкозы из неуглеводных метаболитов в печени.

У больных со стеатогепатитом при СД 2 типа эссенциальные фосфолипиды оказывали влияние на постпрандиальную гликемию после завтрака. Частота появления гипогликемического эффекта от проводимого лечения увеличивалась в 1,5 раза. В данной ситуации, вероятно, имел значение холеретический эффект незаменимых фосфолипидов, в результате которого увеличивался объем секреторируемой желчи, восстанавливались ее физико-химические свойства, улучшались процессы пищеварения, ускорялся транзит химуса по кишечнику и замедлялось всасывание глюкозы.

ВЫВОДЫ

1. Больные с поражениями печени составляют 19,5 % среди пациентов с СД 2 типа. Среди них на долю пациентов с жировым гепатозом приходится 3,3 %; со стеатогепатитом – 3 %; с метаболическим синдромом в сочетании с жировым гепатозом и стеато-гепатитом – 14,3 %.

2. Лечение НАЖБП при СД 2 типа лекарственными препаратами эссенциальных фосфолипидов увеличивает частоту гипогликемического эффекта от стандартного лечения СД 2 типа, о чем свидетельствует возрастание относительного риска и относительного шанса снижения концентрации глюкозы крови.

3. Более чем 4-кратное увеличение относительного шанса и 2-кратное возрастание относительного риска гипогликемического эффекта при СД 2 типа и стеатозе печени, вероятно, связано с жиромобилизирующим действием и мембранотропным действием эссенциальных фосфолипидов на печень.

4. 1,7-кратное увеличение относительного шанса и 1,5-кратное возрастание

относительного риска гипогликемического эффекта при СД 2 типа и стеатогепатите, по-видимому, обусловлено холеретическим эффектом эссенциальных фосфолипидов, интенсифицирующим образование, секрецию желчи, ускоряющим моторику желудочно-кишечного тракта и замедляющим всасывание глюкозы в кишечнике после приема пищи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8. М.: 2017.
2. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. М.: «Мир»; 1977.
3. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;(4):7-15.
4. Ивашкин В.Т., ред. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. М.: 2015.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;(6):31-41.
6. Sinha A., Ragan M., Hoerger T. et al. Costs and consequence associated with newer medications for glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:695-700.
7. Musso G., Gambino R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes. Rev.* 2010;11:430-45.
8. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский совет. 2016;(4):92-5.
9. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкащенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. Медицинский совет. 2015;(13):58-62.
10. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью. *Клиническая медицина*. 2013;(12):30-4.
11. Балухова Е.В., Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Русский медицинский журнал*. 2011;19(28):1766-9.
12. Bellentani S., Pozzato G. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in general population: report from the Dyonisos study. *Gut*. 1999;44(3):874-80.
13. Шульпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени. *Русский медицинский журнал*. 2003;(5):11-13.
14. Finkelstein J.D. Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism. *J. Nutr.* 2006;136(6):1750S-4S.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu., eds. *Algoritmy spetsializirovannoj meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom* [Special Care Algorithms for Diabetes Patients]. Issue 8. Moscow; 2017. (In Russian).
2. Nyuskhholm E., Start K. *Regulyatsiya metabolizma* [Metabolic Regulation]. Moscow: "World"; 1977. (In Russian).
3. Ivashkin V.T. Yadernye retseptory i patologiya pecheni [Nuclear receptors and liver pathology]. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;(4):7-15. (In Russian).

4. Ivashkin V.T., ed. *Diagnostika i lecheniye nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni* [Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease]. Moscow; 2015. (In Russian).
5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(6):31-41. (In Russian).
6. Sinha A., Ragan M., Hoerger T. et al. Costs and consequence associated with newer medications for glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:695-700.
7. Musso G., Gambino R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes. Rev.* 2010;11:430-45.
8. Petunina N.A., Tel'nova M.E. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni pri sakharnom diabete 2-go tipa [Non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus]. *Meditsinskij sovet. – Medical Board*. 2016;(4):92-5. (In Russian).
9. Livzan M.A., Lapteva I.V., Krolevets T.S., Cherkashchenko N.A. Leptinorezistentnost' u patsientov s nealkogol'noj zhirovoy bolezni'yu pecheni, assotsiirovannoj s ozhireniem i izbytochnoj massoj tela [Leptin resistance among patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight]. *Meditsinskij sovet. – Medical Board*. 2015;(13):58-62. (In Russian).
10. Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A. i dr. Soderzhaniye provospalitel'nykh tsitokinov v zavisimosti ot stadii fibroza pecheni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom i nealkogol'noj zhirovoy bolezni'yu [Content of proinflammatory cytokines depending on the stage of liver fibrosis among patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty disease]. *Klinicheskaya meditsina. – Clinical Medicine*. 2013;(12):30-4. (In Russian).
11. Balukova E.V., Uspenskij Yu.P. Essentsial'nye fosfolipidy v kompleksnoj terapii nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni [Essential phospholipids in complex therapy for non-alcoholic fatty liver disease]. *Russkij meditsinskij zhurnal. – Russian Medical Journal*. 2011;19(28):1766-9. (In Russian).
12. Bellentani S., Pozzato G. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in general population: report from the Dyonisos study. *Gut*. 1999;44(3):874-80.
13. Shul'pekova Yu.O. Essentsial'nye fosfolipidy v lechenii zabolevanij pecheni [Essential phospholipids in the treatment of liver disease]. *Russkij meditsinskij zhurnal. – Russian Medical Journal*. 2003;(5):11-13. (In Russian).
14. Finkelstein J.D. Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism. *J. Nutr.* 2006;136(6):1750S-4S.

Информация об авторах

Максименко Валерий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии и фармакологии Медицинского института. Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: maksivb@mail.ru

Вклад в статью: концепция, дизайн исследования, написание и редактирование текста.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-3522>

Громаков Лука Анатольевич, врач-терапевт. Городская клиническая больница № 4 г. Тамбова, г. Тамбов, Российская Федерация; старший преподаватель кафедры биохимии и фармакологии Медицинского института. Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: gromacov7@gmail.com

Вклад в статью: анализ литературы, анализ медицинской документации, статистическая обработка данных.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1623-9257>

Information about the authors

Valery B. Maksimenko, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Biochemistry and Pharmacology Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: maksivb@mail.ru

Contribution: concept, study design, writing and editing of text.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-3522>

Luka A. Gromakov, General Physician. Tambov City Clinical Hospital no. 4, Tambov, Russian Federation; Senior Lecturer of Biochemistry and Pharmacology Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: gromacov7@gmail.com

Contribution: literature analysis, analysis of medical records, statistical processing of data.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1623-9257>

Синютина Светлана Евгеньевна, кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии и фармакологии Медицинского института. Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: sinjutina_s_e@mail.ru

Вклад в статью: анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2118-9108>

Конфликт интересов отсутствует.

Для контактов:

Максименко Валерий Борисович
E-mail: maksivb@mail.ru

Поступила в редакцию 10.09.2020 г.

Поступила после рецензирования 17.10.2020 г.

Принята к публикации 23.11.2020 г.

Svetlana E. Sinyutina, Candidate of Chemistry, Associate Professor, Head of Biochemistry and Pharmacology Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: sinjutina_s_e@mail.ru

Contribution: analysis of the obtained data, writing of the article.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2118-9108>

There is no conflict of interests.

Corresponding author:

Valery B. Maksimenko
E-mail: maksivb@mail.ru

Received 10 September 2020

Reviewed 17 October 2020

Accepted for press 23 November 2020