

УДК: 615.275.4

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ: НЕИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ СИЛИМАРИНОМ

**Ахмедов Сирожиддин Сададдин угли¹, Ахмедов Сададдин Ахмедович²,
Зарединов Дамир Арифович³ - д.м.н., профессор,
Матчанов Алимжон Давлатбоевич⁴ - д.х.н. профессор.**

¹ Семейная поликлиника № 30 г. Ташкент.

²Республиканская центральная консультативно диагностическая поликлиника ГУ МЗ
РУз

³Ташкентский институт усовершенствования врачей.

⁴Институт биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова АН РУз.
@doctorakhmedov@gmail.com

Аннотация: В статье приведены результаты исследований применение силимарина в комбинации с природными тритерпеноидами и выраженное улучшение объективных ультразвуковых параметров в исследуемой 2 основной группе. При этом улучшение повышения эффективности терапии неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) при применениях тритерпеноидов в 2 основной группе, полагается за счёт проявления синергетического эффекта тритерпеновых сапонинов. Также при этом наблюдается положительная динамика включающий снижение степени гепатоза/стеатоза, нормализацию биохимических показателей и снижение показателей жесткости печени. Данный терапевтический подход диагностики с ультразвуковой эластографией сдвиговой волны является перспективным, высоко информативным и эффективным методом диагностики при оценке ранних структурных изменений мониторинга лечения НАЖБП.

Abstrakt: Ushbu maqolada silymarinni tabiiy triterpenoidlar bilan birgalikda qo'llash natijasida ikkinchi tadqiqot guruhida ultratovush parametrlarining sezilarli darajada yaxshilanishi bo'yicha tadqiqot natijalari keltirilgan. Ikkinchi tadqiqot guruhida triterpenoidlar bilan alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (AYJK) terapiyasining samaradorligining oshishi triterpen saponinlarining sinergik ta'siri bilan bog'liq deb izohlanadi. Bunda ijobiy dinamika, gepatoz/steatoz darajasining pasayishi, biokimyoviy parametrlarning normallashtirishi va jigar qattiqligining pasayishi kuzatilgan. Kesish to'liq ultratovush elastografiyasidan foydalangan holda ushbu terapevtik diagnostika usuli AYJK uchun erta strukturaviy o'zgarishlarni baholash va davolashni monitoring qilish uchun istiqbolli, yuqori darajada ma'lumotga ega va samarali diagnostika usuli sifatida foydalanish imkoniyati ko'rsatilgan.

Abstract: This article presents the results of a study using silymarin in combination with natural triterpenoids and a significant improvement in objective ultrasound parameters in the second study group. The improved efficacy of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) therapy with triterpenoids in the second study group is believed to be due to the synergistic effect of triterpene saponins. Positive dynamics were also observed, including a reduction in the degree of hepatitis/steatosis, normalization of biochemical parameters, and a decrease in liver stiffness. This therapeutic diagnostic approach using shear wave ultrasound elastography is a promising, highly informative, and effective diagnostic method for assessing early structural changes and monitoring NAFLD treatment.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), силимарин, природные тритерпеноиды, УЗИ.

Kalit sozlar: jigarning noalkogol yog'li kasalligi (JNYoK), silimarin, tabiiy triterpenoidlar, UZI.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), silymarin, natural triterpenoids, ultrasound.

Как известно на сегодняшний день, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире. Наверняка это последствие изменение образа жизни и питания, рост числа пациентов с ожирением привели к тому, что распространенность НАЖБП увеличилась не только у взрослых, но и у детей, подростков, а также пожилых людей [212, 211].

Проведенные в этом направлении исследования DIREG 2 (2015 г) показали, мировая распространенность с 25,2% [215] до 33 % [21] а в России 37, 3 % пациентов страдают НАЖБП, которые выявляется во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62-93 %), а также у 10-15 % людей без клинических проявлений метаболического синдрома, при этом число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП достигает до 5 % [25].

Учитывая, то что недостаточное понимание значения и распространенность НАЖБП в прогрессировании болезней печени, требуют совершенствование диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, особенно в области ультразвукового исследования (УЗИ) печени, который является наиболее доступным и безопасным методом и позволяет диагностировать изменения, характерные для жировой инфильтрации печени. Но при этом диагностическая эффективность данного метода ограничена ввиду отсутствия специфичной симптоматики и при этом для повышения информативности данного вида исследования является применение ультразвуковой эластографии сдвиговой волной (УЗЭСВ). Так как этот способ продемонстрировал хорошую сопоставимость с результатами гистологического исследования печени, но при обследовании пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом второго типа данный метод не очень эффективен [28, 26].

В научной литературе наблюдается существенная вариабельность по отношению показателей упруго-эластических свойств тканей печени при НАЖБП. При этом проведенные ряд исследования [28] декларируют тенденцию увеличения этих параметров, приводя значения средней жесткости 7,6 кПа (диапазон 5,6-9,6 кПа) [210] и 11,2 кПа (диапазон 8,3-12,6 кПа) [24], в то время как у здоровых лиц этот показатель в среднем составляет 4,4 кПа (не более 5,8 кПа) [22].

В противовес предыдущим утверждениям, ряд публикаций свидетельствует о том, что эластические свойства тканей печени при НАЖБП не демонстрируют тенденции к увеличению упруго-эластических свойств тканей печени [27].

Ввиду наличия столь значимых расхождений, одной из фундаментальных задач проводимого исследования выступает установление достоверных значений эластических свойств печени у пациентов с НАЖБП.

Эластография сдвиговой волны является методом количественной оценки эластограмм, с регистрацией скорости распространения сдвиговой волны, упруго-эластические свойства тканей определяют количественной оценкой (кПа, м/с) и кодированием цветов и при этом эластичность тканей оценивается по анализу распространения сдвиговых волн, появляющихся в ответ на акустического импульса, который создаётся радиационным давлением. При этом чем выше жесткость ткани, тем выше скорость сдвиговых волн. При этом использование лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью, у пациентов с НАЖБП относительно осторожного и взвешенного подхода [214];

Следует отметить, то что приблизительно 80% гепатопротекторных препаратов, применяемых в клинической практике, имеют растительное происхождение, т.е. являются фитогепапротекторами [21].

Из них наиболее часто среди гепатопротекторов растительного происхождения с максимальным количеством действующего вещества применяет препаратов растения расторопши (*Silybum*), в частности силимарина и силибина [21,213,216].

Препарат силимарин является комплексным препаратом, который содержит при смеси биофлавоноидов семян пятнистой расторопши (*Silybum marianum*), известной также как чертополох молочный, марьин татарник, колючник, татарник серебристый [26,23]. Силимарин, будучи флавоноидом, плохо растворяется в воде и имеет низкую биодоступность при приеме внутрь и это означает, что большая часть принятого силимарина просто не усваивается организмом. Многие другие природные соединения, тоже сталкиваются с проблемой низкой биодоступности при пероральном приеме, но, несмотря на эти естественные ограничения, многочисленные исследования показали, что именно те количества силимарина, которые способны достигать печени, могут оказать нужный терапевтический эффект. Для преодоления проблемы низкой биодоступности разрабатывают различные лекарственные формы (капсулирование с природными биологическими активными соединениями), направленные на улучшение водорастворимости и тем самым хорошего усвоения [29,211].

Поэтому изучение синергетического эффекта природных тритерпеновых сапонинов является важным направлением для доклинических и клинических исследований, так как оно открывает широкие, перспективные возможности разработки эффективных лекарственных препаратов и биологически активных добавок для профилактики и лечения заболеваний печени являются актуальными задачами.

Целью исследования изучение параметров изменений печени методом ультразвуковой эластографии сдвиговой волной с оценкой эффективности проводимого лечения препаратами силимарина и его комбинации с природными тритерпеноидами при неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы исследования: В исследование были включены 323 пациентов с диагностированной НАЖБП в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $52,3 \pm 1,5$ года). Из них мужчин 135 (41,8%), женщин 188 (58,2%). Диагноз устанавливался на основании клинических данных, лабораторных показателей и УЗИ.

Пациенты (n-323) были разделены на три группы:

- Первая основная: получала терапию силимарином по 100 мг 2 раза в сутки внутрь (n-112);

- Вторая основная группа: получала терапию силимарином по 100 мг 2 раза в сутки внутрь в комбинации с природным тритерпеноидом – сироп солодкового корня по 5 мл внутрь после приема пищи (n-123);

- Третья контрольная группа: получала стандартные рекомендации по диете и образу жизни без медикаментозной терапии (n-108);

Побочных эффектов в ходе лечения не было выявлено

Пациентам разъяснены преимущества комбинированной терапии. Через год мы обследовали тех пациентов, которые принимали препараты регулярно в течение 6 и 12 месяцев. Дали согласие на повторное обследование через год все 323 пациентов. Контроль осуществлялся с помощью телефонного контакта и на амбулаторном приеме с применением УЗИ с ЭСВ.

Стандартное ультразвуковое исследование характеризуется методически однообразным, последовательным и строго определенным подходом к оценке количественных и описанию качественных параметров, состояния органов и сосудов

брюшной полости, одинаково понятных как для врача по ультразвуковой диагностике, так и для клиницистов любого профиля, с непременным повторным или многократным ультразвуковым исследованием как составным элементом диспансерного наблюдения за больным. Мы использовали в своей работе две основные ультразвуковые методики: «серой шкалы» и цветного доплеровского картирования (ЦДК). В режиме «серой шкалы» мы использовали УЗ - аппараты MINDRAY ДС 40 (Китай), на аппарате Fillips EPIC 5 G, (Нидерланды) в серошкальном режиме и режиме ультразвуковой эластографии сдвиговой волной. Применялись линейные и конвексные электронные датчики 5,0 и 3,5 МГц.

Результаты и их обсуждение:

Таблица-1. Оценка эффективности лечения пациентов с НАЖБП по параметрам

Показатели	До лечения	После лечения
	Правая доля	Правая доля
Размеры	158,34+/-15,74	148,2+/-2,23
Жесткость	7,31+/-2,23	6,17+/-1,15
ИМТ	29,99+/-4,68	27,12+/-4,10
АСТ	31,67+/-22,51	22,6+/-5,5
АЛТ	287,35+/-16,49	12,21+/-6,30

Таблица-2. Динамика изменений эластографических показателей печени после лечения

Сроки наблюдения	Основные группы		Контрольная группа
	1 группа	2 группа	
Через 6 месяцев	7,59±1,75*	6,36±1,71*	7,74±1,77*
- 12 месяцев	7,54±1,43*	6,28±1,65*	7,65±1,45*

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между группами

Как видно из данных таблицы 2, применение силимарина в первой группе в течение 6 и 12 месяцев привело к восстановлению печени относительно контрольной группы. Во второй группе, где применялись природные тритерпеноиды, отмечено наиболее выраженное улучшение показателей УЗЭСВ печени по сравнению с контролем.

Выводы: Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что силимарин в комбинации с природными тритерпеноидами обладает потенциалом повышения эффективности терапии НАЖБП, на что указывает более выраженное улучшение объективных ультразвуковых параметров в исследуемой 2 основной группе.

Предполагаем, что улучшение повышения эффективности терапии НАЖБП при применениях тритерпеноидов в 2 основной группе, за счёт проявления синергетического эффекта тритерпеновых сапонинов, которые согласуется с литературными данными.

Положительная динамика включает снижение степени гепатоза/стеатоза, нормализацию биохимических показателей и снижение показателей жесткости печени.

Считаем, что данный терапевтический подход диагностики с ультразвуковой эластографией сдвиговой волны является перспективным и указывает на высокую информативность и эффективность данного метода при оценке ранних структурных изменений в мониторинге лечения НАЖБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева. Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом. ГОУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины» "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Гастроэнтерология" 2011; №4;

2. Баистракова А.Е., Галеева З.М., Тухбатуллин М.Г. Возможности комплексной эхографии в ранней диагностике стеатоза печени /. ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА '2 (94) апрель 2016 г. / Том 2 С. 48-50
3. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата Силимарина / МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАТЕКА 2012 № 2 С. 24–31
4. Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Цыганова Ю.В., Виноградова В.С. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени. Практическая медицина. 2018, 1 (112), С. 81-85;
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient clinics in the Russian Federation: the results of a study that was carried out by a study using a study by a study using a study that has been discontinued by a study that has been discontinued by a study that has been discontinued gastroenterology, hepatology, coloproctology] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии / Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2015. – № 6. – С. 31–41;
6. Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени — Симферополь: ВД «АРИАЛ», 2013. — 384 с
7. Топильская Н.В., Морозов С.В., Исаков В.А., Труфанова Ю.М., Каганов Б.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАДИИ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. —№ 6. — С. 1-6;
8. Тухбатуллин М.Г., Янгуразова А.Е., Галеева З.М. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной и лабораторные показатели в диагностике и оценке эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени. //Практическая медицина №1(112), 2018. – С. 105-111;
9. Ю. И. Полтавец, С. Л. Кузнецов, И. А. Тубашева, А. И. Муравьева, Н. В. Гукасова НАНО- И МИКРОРАЗМЕРНЫЕ ФОРМЫ СИЛИМАРИНА И СИЛИБИНА /. РОССИЙСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ, 2021, том 16, № 2, С. 149–174
10. Янгуразова А.Е., Тухбатуллин М.Г., Галеева З.М. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке состояния печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне лечения // Практическая медицина. — 2016. —№ 9. — С. 1-4;
11. Biedermann D., Vavříková E., Cvak L., Křen V. // Nat. Prod. Rep. 2014. V. 31 № 9. P. 1138. <https://doi.org/10.1039/C3NP70122K>
12. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 62. – P. 47–64;

13. Hajiaghamohammadi AA. Effects of metformin, pioglitazone and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. Hepat Mon. 2012; 12(8): e6099
14. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents 1998–1994 to 2007–2001. J Pediatr 2013; 162: 496–500
15. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of onalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64 (1): 73–84;
16. A Fan JG, Jia JD, Li YM et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. J Dig Dis. 2011; 12(1): 38–44