

Ефективність і безпека «Біциклолу» при неалкогольній жировій хворобі печінки: результати когортного дослідження

І.Ю. Пірогова^{1,2}, С.В. Яковлева¹, Т.В. Нейміна¹, С.П. Синіцин², В.С. Чулкова², Т.М. Шамаєва²

¹ ТОВ Медичний центр Лотос, г. Челябінськ, Російська Федерація

² ФГБОУ ВНЗ «Південно-Уральський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, г. Челябінськ, Російська Федерація

Мета дослідження: оцінити ефективність та безпеку призначення біциклолу пацієнтам з НАЖХП (дослідження TSIGUN) шляхом моніторингу даних та неінвазивні методів діагностики фіброзу та стеатозу печінки.

Матеріали і Методи. У дослідженні взяли участь 93 пацієнти НАЖХП, середній вік 44 (38–49) років, що мають стадію фіброзу та стеатозу печінки більше 1 за даними фіброскану («Фіброскан» 502 ДОТИК) з програмним забезпеченням Канадської сади. Пацієнти випадковим чином рандомізовані на 2 групи:

1) Головна група - 67 пацієнтів отримували підготовку Біциклолу до 75 мг / добу протягом 24 тижнів в поєднанні з Аеробними навантаженнями і Середземноморської дієтою; 2) група порівняння (26 пацієнтів) - тільки аеробні навантаження і середземноморська дієта 24 тижні.

В результаті проведеного дослідження На тлі терапії Біциклолом відмічено зниження показників АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ на 30% і більше, глікованого гемоглобіну (-10%) та НОМА-індексу (-24%), холестерину (-12%), ЛПНГ (-19%), тригліцеридів (-31%), коефіцієнта атерогенності (-22%), зниження стадії фіброзу на 1 стадію у 30 пацієнтів (44%), регрес стеатозу на 1 стадію відмічено у 57 пацієнтів (85%). Стеатоз печінки 4-ї стадії після терапії Біциклолом не виявлено. Число пацієнтів, які мають невиражений стеатоз (Менше 2-ї стадії), збільшилося в 2 рази ($p < 0,001$). У групі без медикаментозної терапії достовірних змін не виявлено.

Висновки. Терапія Біциклолом при НАЖХП супроводжується позитивною динамікою маркерів активності запалення, інсулінорезистентності, ліпідного спектру що дозволяє припустити позитивну динаміку стадій фіброзу і стеатозу печінки.

Ключові слова: безалкогольний жир хвороба печінки, Фіброз печінки, стеатоз печінки, біциклол

Для цитування: Пірогова І.Ю., Яковлева С.В., Нейміна Т.В., Синіцин С.П., Чулков В.С., Шамаєва Т.М. Ефективність і безпека Біциклолу при неалкогольній жировій хворобі печінки : результат когортного дослідження. Російський журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології. 2018;28(4):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75>

Ведення

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) має різні клінічні форми - від стеатозу печінки і стеатогепатиту до цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми - що розрізняються за ступенем тяжкості, спектру дії ускладнення, і прогноз захворювання [1]. У міру прогресування НАЖХП (зростання стадії фіброзу), ризику серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (ДМ-II) зростає паралельно з ризиком прогресування печенічної хвороби. Недостатність [1, 2]. Сьогодні НАЖХП розглядається як печінковий компонент метаболічного синдрому (РС) [1, 2].

Безсумнівно, першим кроком у лікуванні хворих на НАЖХП слід вважати модифікацію способу життя. Фармакотерапія повинна призначатися пацієнтам з помірним і тяжким фіброзом (> 1-го ступеня). Раннє виявлення хворих на НАЖХП з тяжким фіброзом печінки є актуальним для клінічної практики, враховуючи відсутність чітких клінічних показань до проведення біопсії печінки у цієї категорії пацієнтів, широке впровадження неінвазивних методів діагностики фіброзу і стеатозу печінки при НАЖХП як для первинної діагностики, так і для оцінки результатів лікування. Лікування також показано пацієнтам з менш важкою стадією фіброзу, але з високим ризиком його прогресування (при ДМ-II, РС, стійкому підвищенні АЛТ і некроінзпальній реакції в тканинах печінки) [2]. Дослідження було ініційовано з метою вивчення ефективності та безпеки нового препарату Біциклол у пацієнтів з НАЖХП. Біциклол (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-біс(метилен-діокси)-2,2'-метоксикарбонілбифеніл) - гепатопротектор, який використовується в Китаї для лікування пацієнтів з різними захворюваннями печінки [2, 3–16]. Експериментальні дослідження, проведені на декількох моделях ураження печінки, показали, що Біциклол відіграє важливу роль в усуненні вільних радикалів, в профілактиці ураження печінки. обертання перекисного окислення ліпідів і в мембранних мембранах

клітин печінки і мітохондрій [3, 4]. Регуляторна функція Біциклолу робить висновок відповідає за регуляцію експресії і активності ядерного фактора каппа В (NF-κ B), фактора некрозу пухлинної α (TNF-α), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), ін-терлейкіну-18 (ІЛ-18), трансформативні факти росту- β 1 (TGF-β 1), індукована азотно-оксисинтаза (iNOS) та інші фактори [5, 6], а також утворення реактивних видів кисню (ROS) і оксид азоту (NO), який підвищує рівень природних антиоксидантів (глутатіон), знімає запалення, а також окислювальне і нітрифікаційне пошкодження, пригнічуючи апоптоз клітин печінки і таким чином стабілізуючи мембрани гепатоцитів, покращуючи мітохондріальну функцію і захищаючи структуру і функції днк-ядер гепатоцитів [7, 8] і забезпечуючи протизапальну і гепатопротекторну дію. Біциклол здатний індукувати глутатіон і експресію глутатіону і глутатіон-S трансферази, а також пригнічувати накопичення ліпідів в печінці. Деякі попередні клінічні випробування показали, що Біциклол ефективний для поліпшення функції печінки і гістологічних показників в пацієнтів з НАЖХП [9]. Є Лі та ін. досліджував вплив Біциклолу при експериментально індукованому фіброзі печінки. Вони виявили, що Біциклол може значно пригнічувати підвищення рівня АЛТ, АСТ, загального білірубину, гіалуронової кислоти, проколагену III типу і TNF-α в сироватка крові великих випадків з хронічним фіброзом печінки [10].

Мета дослідження: оцінити ефективність та безпеку призначення біциклолу хворим на НАЖХП (дослідження TSIGUN) за допомогою моніторингових лабораторних досліджень та невірусних методів діагностики фіброзу і стеатоз печінки. Завданнями дослідження входило вивчення маркерів активності запалення, інсулін-стенції, ліпідного спектра до і після курсу терапії та їх внесок у формування фіброзу і стеатозу печінки, неінвазивна оцінка стадії фіброзу і стеатозу на фіброскан (FibroScan 502 TOUCH з програмним забезпеченням CAP).

Матеріали і методи. У дослідження «Дослідження впливу препарату BiCiklol на ре G-рес фіброз і стеатоз печінки у пацієнтів з НАЖХП (CYGBP)» взяли участь 93 пацієнти (чоловіки 50, жінки 43). Всі пацієнти проходили загальне клінічне обстеження, що включає оцінку клінічних синдромів і якості життя (Опитувальник SF-36), виключення алкогольних уражень печінки - або за аудиторським опитувальником (результат менше 8 Кульки), визначення показників ліпідного спектра, вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, активності запального процесу в печінці (рівень АЛТ, АСТ, СРБ) і холестази синдрому. Крім того, виключаються аутоімунні, холестатичні захворювання печінки, медикаментозний гепатит і хвороба Вільсона-Коновалова. Оцінка стадії фіброзу і ступеня стеатозу проводилася на апараті «Фіброскан 502 TOUCH» з ультразвуковим датчиком для пацієнтів з ожирінням з програмним забезпеченням SAR. Методика дозволяє одночасно неінвазивно визначити стадію фіброзу і стеатозу в пункті дослідження. Чутливість і специфічність методу становить близько 90% (в порівнянні з біопсією печінки) [11]. Оцінка стадії фіброзу проводилася паралельно із застосуванням сироваткового тесту неінвазивної діагностики фіброзу печінки при НАЖХП - оцінка фіброзу НАДФЛ (-1,675 + 0,037 - вік (років) + 0,094 - ІМТ (кг/м²) + 1,13 × гіперглікемія натщесерце (або СД) + 0,99 × АСТ/АЛТ - 0,013 × кількість тромбоцитів (× 10⁹/л) - 0,66 × альбуміну (г / дл)), що дозволяє виявити важкий фіброз печінки при значенні більше 0,675 у пацієнтів з НАЖХП. Участь в дослідженні пропонувалося пацієнтам, які мають такі критерії включення: ІМТ > 25 кг / кв. м, стеатоз печінки за даними УЗД печінки, синдром цитолізу ≥ 1,5 норми, фіброз і стеатоз печінки > 1 стадії. Хворі випадковим чином діляться на 2 групи, порівнянні за статтю, віком, стадією фіброзу і стеатозу: 1) основна група - 67 хворих - отримав препарат Біциклोल (Пекінська фармацевтична фабрика, Китай) 75 мг/добу в поєднанні з аеробними вправами 30-60 хвилин на добу та середземноморськими тип харчування - 24 тижні; 2) група порівняння - 26 пацієнтів - дотримувалася рекомендацій щодо середземноморського типу харчування та аеробних навантажень також протягом 24 тижнів. Через 12 і 24 тижні від початку терапії була проведена оцінка всіх досліджуваних показників. Статистичний аналіз отриманих результатів проводився з використанням програмного комплексу для статистичного аналізу IBM SPSS Statistics19.

Результати дослідження

Загальна характеристика групи хворих наведена в табл. 1. Пацієнти, що входять до групи - переважно чоловіки середнього віку, мали надлишкову масу тіла або ожиріння - мідь-ІМТ Ана становила 30 кг/кв.м. м. Дві третини пацієнтів мали компоненти РС в 1-й лінії споріднення, більше половини відзначали прийом їжі менше 3 разів на день (без сніданку, пізньої вечері) і ну-субінамії. У 60% хворих спостерігалось порушення вуглеводного обміну: DM-II або NGN. Дві третини хворих мали гіпертонічну хворобу, дисліпідемію (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія), патологію жовчовивідних шляхів (за даними УЗД - холецистит у 53% і шлунково-кишковий тракт у 11% випадків). Два і більше компонентів метаболічного синдрому мали дві третини хворих. Середнє значення еластичності печінки склало Іе = 7,5 кПа, що відповідає 2-й стадії фіброзу печінки. Проведено порівняння цих даних з результатом діагностики важкого фіброзу (стадії 3 і 4) за шкалою оцінки фіброзу НАДФЛ: фі-метання виявило важкий фіброз у 14 % випадків, оцінка фіброзу НАДФЛ - в 12% випадків. Стадія стеатозу - Me = 312 дБ - при цьому відповідає 2-3 стадіям. Шкала для неінвазивної діагностики стеатозу, заснована на стандартних лабораторних показниках і клінічних даних, в наявній літературі не знайдена.

Цікавими є взаємозв'язки між артеріями інсулінорезистентності, запалення, літій-під спектра і еластичності печінки і стадією стеатозу, що визначаються неінвазивним методом. Проведено кореляційний аналіз (табл. 2), згідно з яким рівень АСТ, інсуліну, ІМТ і його відхилення від норми позитивно корелювали з еластичністю тканини (кПа) ($r \geq 0,3$). Це наочно ілюструє внесок ожиріння та інсулінорезистентності у розвиток НАЖХП та його прогресування. Співвідношення АСТ/АЛТ відоме як коефіцієнт де Рітса, підвищення якого свідчить про підвищення рівня фіброзу, крім того, саме це співвідношення вводиться у відому формулу оцінки NAFLD, згідно з яким може неінвазивно визначити наявність важкого фіброзу при НАЖХП.

Стадія стеатозу печінки (дБ / м) позитивно корелює з рівнем лейкоцитів, СРБ, холестерину, атерогенним коефіцієнтом, тригліцеридів, ІМТ і його відхиленням від норми; негативна кореляція - з рівнем ЛПВЩ. Існує точка зору, що ожиріння, що представляє собою запальне захворювання [12], супроводжується лейкоцитозом [13]. Як відомо, моноцити / макрофаги, які у великій кількості мігрують і заселяють жирову тканину при ожирінні, є основними клітинами, що виділяють центральний спектр прозапальних цитокінів і хемокіни з адипоцитами, в тому числі інтерлейкін-1 β , -6 і фактор некрозу пухлини α в жировій тканині, утворюючи функціональні комплекси, і таким чином грають кардинальну роль в патогенезі ожиріння і ДМ-II. Підвищення рівня СРБ можна пояснити тими ж причинами. Дисліпідемія (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія,

Таблиця 1. Загальна характеристика групи пацієнтів (n = 183)

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих (n = 183)

Параметр	Абсолютна кількість / %
Чоловіків	101 (55 %)
Жінок	82 (45 %)
Вік (років) (Ме 25–75 P)	44 (38–49)
ІТТ кг/кв.м. м (Ме 25–75 P)	30 (28–34)
Окружність талії, см (Ме 25–75 П)	97 (92–104)
Компоненти метаболічного синдрому при 1-й лінії споріднення	112 (61 %)
Гіподинамія	142 (77 %)
Харчування менше 3 разів на день (без сніданку)	118 (64 %)
Цукровий діабет	18 (14 %)
Порушення глікемії натщесерце (NGN)	54 (42 %)
Гіпертонія	118 (64 %)
Дисліпідемія	116 (63 %)
Холецистит	98 (53 %)
GCB	20 (11 %)
Параметр	Результат (Ме 25–75 P)
ALT, норма до 40 од/л (Ме 25-75 П)	69 (62–77)
ACT, норма до 40 ед/л (Ме 25–75 П)	73 (68–79)
GTT, нормальний до 50 ед / л (Ме 25–75 P)	76 (41 %)
SRB, норма до 3 ед (Ме 25–75 P)	4,6 (4,1–5,0)
Глікемія, норма до 6 ммоль / л (Ме 25-75 P)	6,0 (5,6–6,4)
НОМА-індекс, норма до 2,7	3,7 (3,4–4,2)
Холестерин, ммоль/л (ІВ 25–75 P)	6,3 (5,8–6,7)
Триглицериди, ммоль/л (Ме 25–75 P)	2,1 (1,8–2,4)
ЛПНЩ, ммоль/л (ІВ 25–75 П)	3,8 (3,4–4,2)
ЛПВЩ, ммоль/л (Ме 25–75 P)	1,2 (0,8–1,4)
коефіцієнт атерогенності	3,9 (3,5–4,3)
Фіброскан печінки :	
Еластичність - фіброз печінки, норма до 5, 8 кПа	7,5 (7,1–7,9)
Стеатоз печінки, норма до 200 дБ	310 (286–342)

Таблиця 2. Результати кореляційного аналізу стадії фіброзу і стеатозу печінки з параметрами активності запалення, інсулінорезистентності, дисліпідемії

Таблиця 2. Кореляційний аналіз фіброзу та стеатозу печінки з маркерами активності запалення, інсулінорезистентності та дисліпідемії

Параметри структури печени при НАЖБП	Показатели, имеющие коэффициент корреляции $r \geq 0,3$
Еластичність печінки – Фіброз=КПа	ACT інсулін, ІМТ і його відхилення від норми, стадія стеатоз печінки
стеатоз печінки, рівень лейкоцитів дБ ,	СБО, холестерин LPVSCN, коефіцієнт атерогенність, triglyceridi, ІМТ і його відхилення від норми

Таблиця 3. Результати дискримінантного аналізу для діагностики II стадії та більше стеатозу печінки у хворих на НАЖХП (фібростеатотест®)

Таблиця 3. Дискримінантний аналіз діагностики стеатозу печінки 2-ї та вищої стадій у хворих на НАЖХП (фібростеатотест®)

Параметри , що визначають <u>стеатоз</u> печінки ≥ стадія 2	Вага <u>дискримінантної</u> функції
Вік (років)	0,046
Наявність цукрового діабету	-1,905
Кількість еритроцитів, ×10 ¹²	0,948
Рівень Прямий білірубину, <u>мкмоль/л</u>	0,134
Рівень альбуміну, д/д	1,043
Рівень СРБ, з.	0,148
Рівень креатиніну, ммоль/л	-0,022
Вага (кг)	0,061
(Постійна)	-15 612

Таблиця 4. Результати дискримінантного аналізу для діагностики фіброзу другого і більшого статусу у хворих на НАЖХП (фібростеатотест®)

Таблиця 4. Дискримінантний аналіз діагностики фіброзу печінки 2-ї та вищої стадій у хворих на НАЖХП (фібростеатотест®)

Параметри , що визначають Фіброз печінки ≥ стадія 2	Вага <u>дискримінантної</u> функції
Наявність ІХС	-2,400
Рівень АСТ, від/л	0,026
Загальний рівень білірубину, <u>мкмоль/л</u>	-0,210
Рівень Прямий білірубину, <u>мкмоль/л</u>	0, 316
Загальний рівень білка, г/л	-0,105
Рівень креатиніну, ммоль/л	0,016
Рівень <u>Глукованого</u> гемоглобіну, ммоль/л	0, 329
(Постійна)	4,187

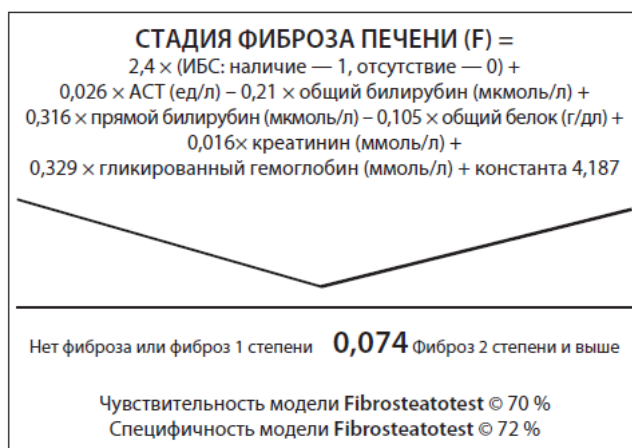


Рис. 1. Дискримінантне рівняння діагностики стеатозу печінки другої та більше стадії
 Fig. 1. Discriminant equation for the diagnosing liver steatosis of the 2nd and higher stages
 Рис. 2. Дискримінантне рівняння діагностики фіброзу печінки другої та більше стадії
 Fig. 2. Discriminant equation for the diagnosing liverfibrosis of the 2nd and higher stages

зниження рівня ЛПВЩ, підвищення коефіцієнта атерогенності) є одним з ключових факторів розвитку НАЖХП. ІМТ і його відхилення від норми, пов'язане з надлишком рідкої тканини (визначається за допомогою імпедансного аналізу), безсумнівно, також повинні корелювати зі стадією стеатозу.

Аналіз динаміки клінічної картини забою проводився разом з динамікою якості життя за шкалою SF-36. Це дає можливість оцінити вплив фізичного стану на загальний стан хворого. Результати наведені в табл. 5 і рис. 3. За цими даними видно, що зменшення тілесного болю (регрес больового синдрому в правому підребер'ї, диспепсія) призвели до поліпшення фізичного функціонування і загального стану здоров'я, підвищення життєвого тону і емо- Про стан союзу. На тлі 24-тижневого прийому «Біциклолу» відзначався регрес астеничного синдрому. При цьому зростали показники соціального функціонування, зниження частоти замаскованих депресій поліпшувало показники психічного здоров'я. Слід зазначити, що на тлі модифікації способу життя пацієнти знижували вагу (Me = 3 (2-6) %) від початкової ваги, що трохи поліпшувало їх показники в шкали SF-36, але істотно не відрізнявся від вихідних даних.

Динаміка маркерів запалення, інсулінорезистентності, ліпідного спектру крові відображена в табл. 6. Під час лікування «Біциклолом» відзначено зниження активності запального процесу в печінці: рівень АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ низився на 30% (p < 0,001), в групі порівняння достовірних відмінностей отримано не було. Регресія активності запального процесу в печінці спостерігалася через місяць після початку терапії і рівнів, досягнутих після відміни препарату. Також була відзначена позитивна динаміка показників інсулінорезистентності - глікованого гемо-глобіну (-10%) і НОМА-індексу (-24%), що є

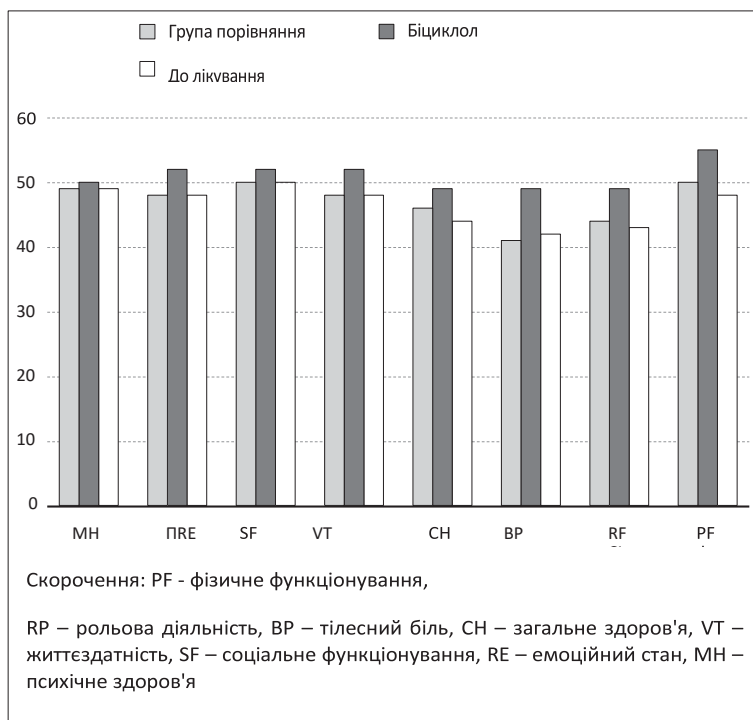


Рис. 3. Збільшення середніх значень шкали SF-36 на тлі прийому Біциклолу
 Малюнок 3. Збільшення середніх значень шкали SF-36 в процесі введення біциклолу

профілактикою розвитку цукрової діабета у хворих на НАЖХП на тлі надмірної ваги. Незважаючи на деяку втрату ваги у пацієнтів, істотних відмінностей в цих показниках в групі порівняння не спостерігалось. Дисліпідемія є одним з важливих факторів розвитку і прогресування НАЖХП. Тому важливим результатом стала тенденція до нормалізації рівня холестерину (-12%), ЛПНЩ (-19%), тригліцеридів (-31%), атерогенного коефіцієнта (-22%). - обсяг проведеного лікування. Як вже було сказано вище, корекція дисліпідемії знижує ризик серцево-судинних катастроф у пацієнтів з НАЖХП. Результати групи порівняння також не показали суттєвої динаміки в даному випадку (-5%).

Таблиця 5. Середні значення шкали SF-36 до лікування і після лікування в основній групі (на тлі прийому Біциклолу) і в групі порівняння

Таблиця 5. Середні значення шкали SF-36 до і після лікування в основній (введення біциклолу) і порівняльній групах

Середні Я 25-75%	ПФ	РП	ВР	СН	ВТ	СФ	ПОВТОРН О	МН
Всі пацієнти перед лікуванням	48 (43-55)	43 (35-50)	41 (38-52)	44 (40-52)	48 (43-59)	50 (44-53)	48 (32-54)	49 (41-53)
Основна група після лікування Біциклол	55 (45-57)	49 (37-60)	49 (42-60)	49 (44-57)	52 (48-59)	52 (43-55)	52 (36-60)	50 (43-58)
Група порівняння після лікування	50 (44-53)	44 (36-51)	41 (38-52)	46 (40-52)	48 (43-59)	50 (44-53)	48 (32-54)	49 (41-53)

Таблиця 6. Динаміка лабораторних даних, що вивчаються, на тлі терапії Біциклолом і в групі порівняння (динаміка дана у відсотках від середніх значень - Me)

Table 6. Dynamics of the laboratory data under study in the course of Bicyclol administration in the comparison group. The dynamics is given in percent from mean values, Me

Параметр	Головна Біци-Клол	Основна Група Біці 12 тижнів 24 тижні Я, %Я,%	Група Група Я,	P t-критерий Уилкок- сона	Група порівняння 12 тижнів Я, %	Група порівняння 24 тижні Я, %	P t-критерий Уилкок- сона
Alt	-23	-37		0,001	-5	-6	> 0,05
АСТ	-19	-29		0,001	-4	-5	> 0,05
ГГТП	-21	-36		0,001	-6	-6	> 0,05
СБО	-18	-30		0,001	-5	-5	> 0,05
Глікований Гемоглобін	-3	-5		0,05	0	0	> 0,05
НОТОМА-індекс	-10	-24		0,001	-5	-10	> 0,05
Холестерин	-8	-12		0,001	-3	-5	> 0,05
Тригліцеридів	-14	-31		0,001	-7	-7	p < 0,05
ЛПНЩ	-11	-19		0,001	-4	-5	> 0,05
ЛПВЩ	+9	+11		0,05	0	0	> 0,05
Коефіцієнт атерогенність	-19	-22		0,001	-6	-6	> 0,05

Відомо, що позитивна динаміка лабораторних показників не завжди відображає зміни в тканинах печінки на тлі терапії. Відновлення структури визначає відновлення функції печінки і є найважливішим фактором, що визначає прогноз хворого на НАЖХП.

Згідно з цим оцінка стадії фіброзу і стеатозу печінки є інвазивними методами проводилася і в дослідженні Цигун. На тлі лікування біциклолом була доведена динаміка регресії стеатозу і фіброзу печінки за даними фібросканування (рис. 4 і 5). У групі хворих, які отримували біциклол, спостерігається поліпшення еластичності тканин печінки (Me від 7,5 до 6,7 кПа), стадія фіброзу знизилася на 1 стадію у 30 хворих (44%). У 65% хворих після лікування було виявлено легкий фіброз (0-я і 1-я стадії), до терапії цей показник становив 38%. При порів'язі з результатами оцінки фіброзу НАДФЛ також простежується позитивна динаміка - важкий фіброз після лікування визначається у 6% хворих основної групи (зменшення в 2 рази), в групі порівняння динаміка не визначається. Як видно з наведених даних, в групі порівняння динаміка стадії фіброзу не відзначалася. У групі пацієнтів, які отримували Біциклол, спостерігалася зниження амплітуди ультразвукового сигналу в печінці - Контрольний параметр загасання-CAR, - відображають стадію стеатозу (дБ / м). Середнє значення показника для групи - Me - знизилася з 312 до 246 дБ / м, в результаті регрес стеатозу 1 стадії був відзначений у 57 хворих (85%). Стеатоз печінки 4 стадії після терапії Біциклолом не був виявлений (на відміну від групи порівняння), кількість хворих на невиражений стеатоз (менше 2 стадії) збільшилася в 2 рази. У групі порівняння зниження стеатозу 1 стадії відзначено у 12% хворих).

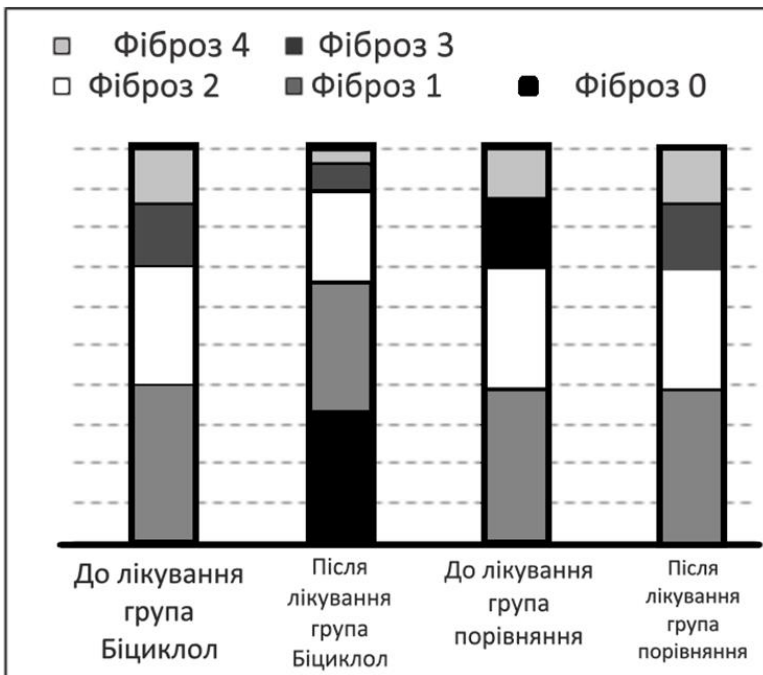
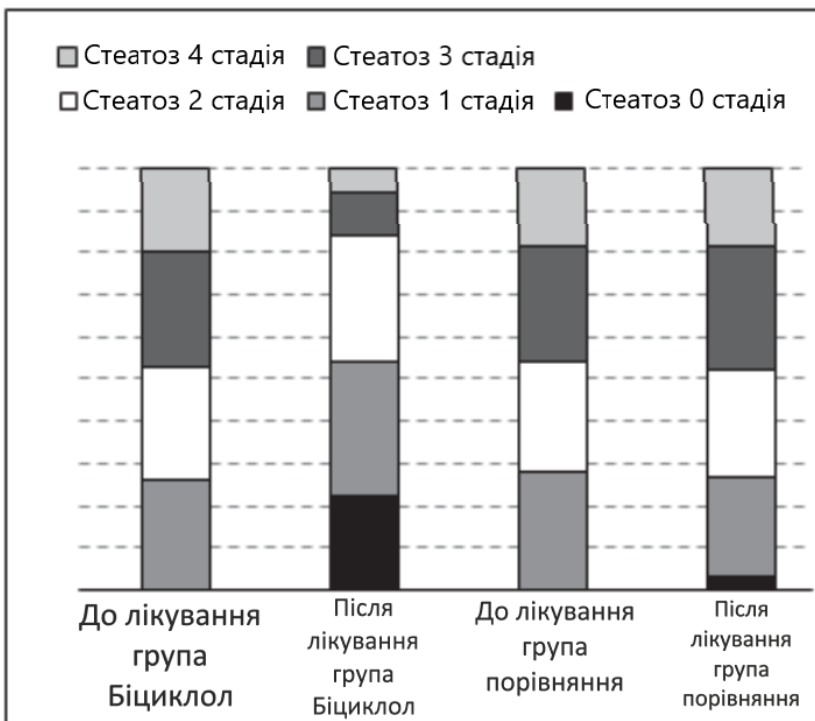


Рис. 4. Динаміка стадії фіброзу в основній групі після лікування Біциклолом і в групі порівняння. У групі пацієнтів, які лікуються «Біциклолом», спостерігається зниження стадії фіброзу на 1 стадію у 30 хворих (44%). У групі порівняння суттєвої динаміки немає

Fig. 4. Dynamics of fibrosis stages in the main group after Bicyclol treatment and in the comparison group. A decrease to the 1st stage of fibrosis is observed in 30 patients (44 %). No significant dynamics is observed for the comparison group.



5. Динаміка стадії стеатозу в основній групі після лікування Біциклолом і в групі порівняння. У групі пацієнтів, які лікуються «Біциклолом», спостерігається зниження стадії стеатозу на 1 стадію у 57 хворих (85%). У групі порівняння суттєвої динаміки немає

Fig. 5. Dynamics of steatosis stages in the main group after Bicyclol treatment and in the comparison group. A decrease in the 1st stage of steatosis is observed in 57 patients (85 %). No significant dynamics is observed

for the comparison group.

Важливим результатом лікування стало відсутність значних небажаних побічних ефектів. Шлункова диспепсія (непостійний епігастрійний біль) відзначалася у 2 хворих на тлі лікування «Біциклолом», лікування продовжували на тлі дотримання призначеної дієти протягом 24 тижнів.

Обговорення результатів

Зміни в харчуванні і способі життя (гіподинамія), збільшення споживання вуглеводів і жирів, алкоголю привели до широкого поширення НАЖХП. Прийнято вважати, що рання діагностика і лікування дозволяють запобігти рецидиву хронічного захворювання печінки. Використання стандартних схем обстеження пацієнтів, що включають показники активності запального процесу в печінці, інсулінорезистентності, ліпідного спектра крові, загальних клінічних даних, дозволяє проводити ефективний моніторинг НАЖХП. Не випадково ці показники були включені в сироваткові тести неінвазивної діагностики фіброзу печінки, такі як оцінка фіброзу НАДФЛ ФіброТест, ФіброМетр та інші. У нашому дослідженні кореляційний аналіз стадій фіброзу і стеатозу, що визначається фібросканом, також довів інформативність цих показників, доступних для визначення. Застосування фіброзного і місцевого в печінці, блокування окисного стресу. Здатність пригнічувати розвиток стеатозу і вторинного ураження печінки, викликаного високоліпідної дієтою, запобігає ліпотоксичність. Дослідження ефективності Біциклолу при НАЖХП тривають у різних популяціях пацієнтів, як у вигляді монотерапії, так і спільно з програмами схуднення, препаратами, що впливають на інсулінорезистентність, а також прямим порівнянням ефективності з іншими гепатопротекторами.

Згідно з клінічними настановами, прийнятими в різних країнах, лікування НАЖХП слід починати зі зниження ваги, комбінованого застосування препаратів для профілактики і лікування запалень в тканинах печінки, некрозу і фіброзу [15, 16]. Юнь Сюй та ін. [17] 93 пацієнти з NAFLD, які отримували біциклол перорально, були відібрані під час проведення програм схуднення як початковий етап терапії. До і після лікування оцінювалася функція печінки, одночасно проводився кількісний аналіз показників жирової інфільтрації печінки за допомогою 3D методу КТ печінки. Через 24 тижні лікування результати показали, що рівні АЛТ, АСТ, лужної фосфатази і тригліцеридів значно знизилися, а індекс інфільтрації жиру (MIFI) значно знизився. Всі пацієнти в групі лікування показали кращі результати в порівнянні з контрольною групою. Можна зробити висновок, що механічний вплив гепатопротекторної дії Біциклолу пов'язаний зі стабілізацією клітинних мембран, прискоренням відновлення пошкоджених клітин і профілактикою переокисного окислення ліпідів гепатоцитів [17].

В іншому дослідженні брали участь 65 пацієнтів з діагнозом NAFLD. Хворих також ранили в двох групах - експериментальних (n = 36), які отримували таблетки «Біциклол» по 50 мг (по 2 таблетки 3 рази на день протягом 12 тижнів), потім по 25 мг (по 1 таблетці 3 рази на день протягом 12 тижнів) і контрольних (n = 29), пацієнти яких отримували силімарин по 4 таблетки 3 рази на день протягом 24 тижнів [18]. що Біциклол не тільки об'єктивно поліпшив функцію печінки при НЕШ, але і сприяв зниженню рівня ліпемії, знижував ступінь жирової хвороби печінки. Загальний (сумарний) ефект в групі «Біциклол» був значно вище, ніж в контрольній групі (p < 0,01). В ході розслідування не було зафіксовано побічних ефектів при прийомі Біциклолу. При цьому, враховуючи виражену гепатопротекторну, антиоксидантну дію, здатність знижувати рівень ліпемії і зменшувати запальні ураження печінки, а також хорошу переносимість при тривалому застосуванні, можна зробити висновок, що Біциклол високоефективний в терапії хворих на стеатоз печінки..

У дослідженні О.Я. Бабак та ін. [19] Було проведено моніторинг 52 пацієнтів з нещодавно діагностованим НАЖХП. До першої групи входило 20 пацієнтів з НАЖХП, які отримували базову терапію УДКА і метформіном, до другої - 32 хворих на НАЖХП, які крім базової терапії отримували Біциклол в дозі 150 мг / добу. Тривалість терапії —

12 тижнів. Встановлено результати 12-тижневого застосування Біциклолу в складі комплексної терапії: його вплив на динаміку цитолітичного синдрому у хворих на НАЖХП, продемонстровано достатній клінічний ефект. Застосування препарату протягом 12 тижнів в якості доповнення до базової терапії хворих з НАЖХП і синдромом цитолізу супроводжувалося статистично значущим зниженням активності трансаміназ в крові. Виявлена позитивна динаміка досліджуваних біохімічних маркерів дозволила

зробити висновок про поліпшення функціонального стану печінки у пацієнтів цієї категорії, що, ймовірно, пов'язано з гепатопротекторними властивостями препарату.

У нашому дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики, ми поставили перед собою основну мету вивчити ефективність і безпеку Біциклолу, моніторинг показників ліпідного обміну, інсулінорезистентності, активності запалення. Лікування Біциклолом протягом 12 тижнів вже дозволило досягти зниження рівня досліджуваних показників, при продовженні терапії до 24 тижнів був отриманий значний клінічний ефект, який вивчався за шкалою SF-36. Зменшення тілесного болю (регрес болю в правому підребер'ї, диспепсія) призвело до поліпшення фізичного функціонування і загального самопочуття, підвищення життєвого тону і емоційного самопочуття. Оцінка ефективності «Біциклолу» після 24-тижневого курсу терапії дозволила знизити в середньому на 30% рівень АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ. У 68% хворих відбулася нормалізація цих показників. Спостерігалася позитивна динаміка інсулінорезистентності (зниження індексу НОМА на 24%) без значного зниження ІМТ. Важливим результатом лікування стала тенденція до нормалізації показників ліпідного спектра крові: рівень холестерину (-12%), ЛПНЩ (-19%), тригліцеридів (-31%). Динаміка стадії фіброзу, оцінена за допомогою оцінки фіброзу НАДФЛ та «Фіброскан 502 TOUCH» з ультразвуковим датчиком для пацієнтів з ожирінням з ІХС та програмним забезпеченням стеатозу печінки - підтвердила ефективність лікування пацієнта.

Висновок

Отримані дані дозволяють констатувати ефективність «Біциклолу» в лікуванні хворих з НАЖХП і його безпеку при тривалому застосуванні. Це узгоджується з результатами інших досліджень і досвідом, отриманим на сьогоднішній день з препаратом. Враховуючи відсутність значних побічних ефектів та ефективність у лікуванні пацієнтів з НАЖХП, Біциклол може бути рекомендований у широкій амбулаторній практиці.

Литература / References

- 1.Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол., ге- патол., колопроктол. 2016;26(2):24–42 [Івашкін В.Т., Маєвська М.В., Павлов Ч.С. та ін. Діагностика та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: клінічні настанови Російського наукового товариства печінки і Російської гастроентерологічної асоціації. Русь Й. Гастроентероль. Гепатол. Колопроктол. 2016;26(2):24–42 (на рос.)].
2. Семенистая М.Ch., Цзяньгао Ф., Веліченко О.В., Кузнецова Є.А., Павлов Ч.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: порівняльна оцінка підходів до діагностики та терапії в РФ і Китайській Народній Республіці. Рос журн гастроентерол., гепатол., колопроктол. 2017;27(6):63–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70 [Семеністая М.Ch.,
- Jian-Gao Fan, Velichenko O.B., Kuznetsova Ye.A., Pav- lov Ch.S. Non-alcoholic fatty liver disease: comparative assessment of diagnostic and treatment approaches in the Russian Federation and People's Republic of China. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017;27(6):63–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70 (In Rus.)].
3. Liu G.T., Li Y., Wei H.L., et al. Mechanism of protec- tive action of bicyclol against CCl4-induced liver injury in mice. Liver Int. 2005;25:872–9.
4. Wang H., Li Y. Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galac- tosamine in mice. Eur J Pharmacol. 2006;534:194–201.
5. Li M., Liu G.T. Inhibitory effect of bicyclol on iNOS expression and NF-κB activation degradation in marco- phages induced by lipopolysaccharides. Chinese Pharmaco- logical Bulletin. 2006;22(12):1438–43.

6. Li Y., Dai G.Y., Li Y., et al. The effect of bicyclol on paracetamol-induced hepatic energy metabolism and mitochondrial dysfunction in mice. *Pharmaceutical Journal*. 2001;36:723–6.
7. Zhao D.M., Liu G.T. Protection by bicyclol against concanavalin A-induced hepatocyte nuclear DNA injury in rats. *Chinese Medical Journal*. 2001;81:844–8.
8. Li M., Liu G.T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF-alpha release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1775–9.
9. Yun Xu, Xiaogang Wen, Zhenyu Wang, et al. The effect analysis of Bicyclol tablets in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver*. 2006;11:339–41.
10. Li Y., Liu G.T. Protective effect of bicyclol on experimental hepatic fibrosis and its molecular mechanism. *Chinese Medical Journal*. 2004;84:2096–101.
11. Shi K.Q. et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;29(6):1149–58.
12. Donath M.Y., Dalmas É., Sauter N.S., Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell. Metab*. 2013;17(6):860–72.
13. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Yannakoulia M., et al. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):308–15.
14. Liu G.T. The antiviral and hepatoprotective effect of bicyclol and its mechanism of action. *Chinese Journal of New Drugs*. 2001;10(5):325–27.
15. Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:255–66.
16. NAFLD: Practical recommendation. *J Hepatol*. 2015;63:174–82.
17. Xu Y., Wen X.G., Wang Z.Y., et al. Therapeutic effect of weight loss combining bicyclol on primary nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal of Zhengzhou University (Medical)*. 2005;40(5):905–7.
18. Zhu Yue. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis drug Bicyclol. *Science Technology and Engineering*. 2006;09.
19. Бабак О.Я., Колеснікова Є.В., Ситник К.А. Вплив біциклолу на динаміку цитолітичного синдрому у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2013;4(72):18–22 [Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Sytnik K.A. Bicyclol effect on the cytolithic syndrome dynamics in patients with non-alcoholic fat liver disease. *Modern gastroenterology*. 2013;4(72):18–22 (In Rus.)].

Про авторів

Пирогова Ірина Юріївна* - доктор медичних наук, доцент кафедри факультетської терапії Південно-Уральського державного медичного університету МОЗ РФ, керівник Центру гастроентерології та гепатології Lotus Media Center.

Контактна інформація: irina_pirogova@inbox.ru; 454092, м. Челябінськ, вул.Воровського, 16.

Яковлева Софія Василівна - завідувач відділенням терапії, ТОВ «Медичний центр «Лотос».

Контактна інформація: yakovlevas7479@yandex.ru; 454007, Челябінськ, вулиця Леніна, будинок 17.

Нейміна Тетяна Валеріївна – лікар-гастроентеролог, ТОВ «Медичний центр «Лотос».

Контактна інформація: neuuminat@bk.ru; 454007, Челябінськ, вулиця Леніна, будинок 17.

Синіцин Сергій Петрович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри факультетської терапії

Південно-Уральського державного медичного університету МОЗ РФ.

Контактна інформація: sinitsinsp@lenta.ru; 454092, м. Челябінськ, вул.Воровського, 16.

Чулков Василь Сергійович - доктор медичних наук, доцент кафедри факультетської терапії Південно-Уральського державного медичного університету МОЗ РФ. Контактна інформація: vschulkov@rambler.ru; 454092, м. Челябінськ, вул.Воровського, 16.

Шамаєва Тетяна Миколаївна – доцент кафедри математики, медичної інформатики та статистики ФГБОУ ВО

«Південно-Уральський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я РФ. Контактна інформація: shamtan@rambler.ru;

454092, м. Челябінськ, вул.Воровського, 16.

* Автор-кореспондент

Information about the authors

Irina Yu. Pirogova* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Center for Gastroenterology and Hepatology of the «Lotos» Medical Centre.

Contact information: irina_pirogova@inbox.ru.

Sofia V. Yakovleva — Head of the Department of Therapy,
«Lotos» Medical Centre.

Contact informaion: yakovlevas7479@yandex.ru.

Tatyana V. Neuymina — Gastroenterologist, «Lotos» Medical Centre. Contact information: neuyminat@bk.ru.

Sergey P. Sinitsyn — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: sinitsinsp@lenta.ru.

Vasily S. Chulkov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information:

vschulkov@rambler.ru.

Tatiana N. Shamaeva — Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics and Statistics, South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation