

ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Б.С. ИЛЬЯСОВА, Б.Б. БАЙМАХАНОВ, Б.С. АБЖАПАРОВА

АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, Республика Казахстан



Ильясова Б.С.

Приведены результаты клинической апробации препарата Альдивиа при неалкогольном стеатогепатите. В исследование были включены 30 пациентов. Препарат назначался в дозе 1 кап. 3 раза в день. Курс терапии составил 90 дней. Эффективность лечения препаратом Альдивиа оценивалась по динамике биохимических показателей и по результату исследования качества жизни с помощью опросника SF-36. Применение препарата Альдивиа при лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом сопровождается статистически значимым снижением уровней биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов. Хорошая переносимость препарата, отсутствие возникновения нежелательных явлений имеют большое значение для формирования приверженности больных приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Ключевые слова: лечение неалкогольной жировой болезни печени, Альдивиа, улучшение качества жизни.

Для цитирования: Ильясова Б.С., Баймаханов Б.Б., Абжапарова Б.С. Лечение неалкогольной жировой болезни печени: собственный опыт // Медицина (Алматы). – 2018. - №10 (196). – С. 49-53

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

БАУЫРДЫҢ АЛКОГОЛЬДІ ЕМЕС МАЙЛАНУЫ АУРУЫ: ӨЗІНДІК ТӘЖІРИБЕ

Б.С. ИЛЬЯСОВА, Б.Б. БАЙМАХАНОВ, Б.С. АБЖАПАРОВА

«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық Ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы қ.,
Қазақстан Республикасы

Алкогольді емес стеатогепатит кезіндегі Альдивиа препаратын клиникалық сынақтан өткізудің нәтижелері келтірілген. Зерттеуге 30 пациент қатыстырылған. Препарат бастапқыда күніне үш рет 1 тамшы дозамен беріліп келген. Терапия курсы 90 күнді құрады. Альдивиа препаратымен емдеу тиімділігі биохимиялық көрсеткіштердің динамикасы және SF-36 сауалнама-сының көмегі арқылы өмір сүру сапасын зерттеу нәтижелері арқылы бағаланды. Алкогольді емес стеатогепатиті бар пациенттерді емдеуде Альдивиа препаратын пайдалану кезінде биохимиялық көрсеткіштердің деңгейлері статистикалық тұрғыдан алғанда елеулі төмендейді, оның ішінде: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ал пациенттердің эмоционалды, психологиялық және физикалық жағдайы жақсарады. Препаратты жақсы көтере алу және жағымсыз көріністердің орын алмауы препаратты қабылдауға деген науқастардың бейімділігін қалыптастыру мен терапияның тұрақты нәтижесіне қол жеткізуде мәні елеулі.

Негізгі сөздер: бауырдың алкогольді емес майлануы ауруы, Альдивиа, өмір сапасының жақсаруы.

S U M M A R Y

TREATMENT OF NON-FATTY FAT LIVER DISEASE: OWN EXPERIENCE

BS ILYASSOVA, BB BAYMAKHANOV, BS ABZHAPPAROVA

AN Syzganov's National Scientific Center of Surgery, Almaty c., Republic of Kazakhstan

The results of clinical trial of medicine Aldivia in non-alcoholic steatohepatitis treatment are presented. The study included 30 patients. The drug was given with a dose of 1 tab 3 times a day. The course of therapy was 90 days. The effectiveness of treatment with the drug Aldivia was evaluated by the dynamics of biochemical indicators and by the results of a study of the quality of life using the SF-36 questionnaire. The use of the drug Aldivia in the treatment of patients with non-alcoholic stegohepatitis is accompanied by a statistically significant decrease in the levels of biochemical indicators: ALT, AST, APF, γ GGT, improvement of the emotional, psychological and physical state of patients. Good tolerability of the drug, the absence of undesirable phenomena, are of great importance for the formation of adherence to patients taking the drug and achieving a sustainable response to therapy.

Keywords: treatment of non-alcoholic fatty liver disease, Aldivia, improvement of quality of life.

For reference: Ilyassova BS, Baymakhanov BB, Abzhapparova BS. Treatment of non-fatty fat liver disease: own experience. *Meditcina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;10(196):49-53 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-196-10-49-53

Контакты: Ильясова Бибигуль Сапарбековна, главный научный сотрудник, гепатолог гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени, ОА Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, г. Алматы, ул. Желтоқсан, 62. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Contacts: Bibigul S Ilyassova, PhD, Associate Professor, Senior Research Hepatologist of Department of Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation of A. Syzganov's National Scientific Center of Surgery. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Принято 01.10.2018

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции >5,6% по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) или количественной оценки соотношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансной томографии). Понятие НАЖБП включает две морфологические формы заболевания с различным прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Тяжесть заболевания при НАСГ весьма вариабельна, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

В настоящее время самым эффективным лечением НАСГ и НЖБП является медленное и постепенное снижение веса, обычно ассоциируемое с изменением образа жизни. Как показали исследования, быстрая потеря веса (очень низкокалорийная диета или голодание) увеличивает риск прогрессирования заболевания печени и даже может привести к печеночной недостаточности. Потеря в весе должна составлять 10% от веса в течение 6-12 месяцев.

Лекарственную терапию обычно назначают при прогрессирующем НАСГ (мостовидный фиброз и цирроз), а также на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст >50 лет; СД, МС, повышение АЛТ [1] или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью [2]). Безопасность и переносимость лекарственной терапии – необходимые условия при сопутствующих патологиях, связанных с НАСГ, и полипрагматии, которая считается потенциальным источником лекарственных взаимодействий.

Специфическая медикаментозная терапия, которая предлагается в настоящее время, не имеет пока доказательной базы или одобрения FDA или EMEA.

Альдивия – новый гепатопротектор, активное вещество которого бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД) является синтетическим аналогом Схизандрин (Schisandrin С.) - одного из компонентов Китайского лимонника, тысячами применявшегося в Китае и Японии для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Альдивия® содержит 7,5 мг запатентованной быстрорастворимой формы Б Д Д, в мягкой капсуле.

Механизм действия Альдивия заключается в том, что препарат повышает уровень и активность микросомальных ферментов печени P450, увеличивает активность антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы.

Цель исследования. Оценить эффективность препарата растительного происхождения Альдивия при неалкогольном стеатогепатите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 30 человек: пациенты с диагнозом: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит.

Проведена апробация препарата Альдивия в формате простого открытого одноцентрового клинического исследования, в котором приняли участие 30 пациентов с диагнозом: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит. Все пациенты получали препарат Альдивия по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 мес. Перед назначением терапии собирали исходную информацию о пациенте, включавшую демографические данные (пол, дата рождения, масса тела, рост), анамнез заболевания, результаты



Рисунок 1 - Механизм действия препарата Альдивия

первичного медицинского обследования; проводили также физикальный осмотр с оценкой критериев включения/исключения, установленных в исследовании.

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;
- диагноз НАЖБП, стеатогепатит, установленный на основании анализа клинической картины (наличие избыточного веса, подъем трансаминаз, определение холестаза по данным биохимического исследования, отрицательные результаты исследования на маркеры вирусных гепатитов и AMA, ANA, отсутствие анамнеза по употреблению алкоголя в дозе выше 30 мл в день для мужчин и выше 20 мл для женщин)
- наличие письменного информированного согласия на проведение исследования, предоставленного пациентом.

Критерии исключения:

- Цирроз печени
- психические заболевания;
- онкологические заболевания;
- заболевания печени вирусной этиологии;
- алкогольная болезнь печени;
- болезни накопления;
- беременность или период лактации;
- возраст менее 18 лет;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- другие заболевания печени: вирусный гепатит, первичный склерозирующий холангит, лекарственно-индуцированное поражение печени, протекающее с холестазом, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз и др.;
- участие в другом клиническом исследовании;
- одновременное применение менее чем за 1 мес до включения пациента в исследование препаратов желчных кислот, адсорбентов и гастроцитопротекторов, а также адеметионина и эссенциальных фосфолипидов.

Исследование включало два периода: период скринингового обследования (0–7 дней) и период активного лечения исследуемым препаратом (90 дней). Схема визитов и процедур, предусмотренных в исследовании, представлена в таблице 2. В качестве первичной конечной точки были выбраны оценка качества жизни пациентов на основании сравнения лабораторных показателей до лечения и на 30-й день, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Вторичная конечная точка — оценка качества жизни пациентов на основании результатов сравнения лабораторных показателей до лечения, на 30-й и 90-й дни, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Оценку качества жизни больных проводили с использованием общего Опросника оценки качества жизни

ни SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал. Результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале Опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Обработку данных проводили с помощью статистического пакета

Таблица 1 - Результаты лабораторных исследований, выполненных на момент скрининга

Показатель	Значение
ЩФ, ед/л	128,0 (88,5–138,0)
γГГТ, ед/л	118,1 (86,3–124,9)
АлАТ, ед/л	78,1 (30,5–90,5)
АсАТ, ед/л	74,5 (45,3–81,0)
Мочевина, ммоль/л	3,2 (2,8–4,6)
Креатинин, ммоль/л	66 (51–88)
Общий белок, г/л	77,1 (67,2–81,1)
Общий билирубин, мкмоль/л	19,7 (15,3–26,9)
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,5 (2,3–6,1)

«SPSS», Ver. 20.0. Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости считали равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 30 пациентов с НАЖБП, соответствовавших критериям включения. Медиана возраста больных составляла 38 (35–57) лет; среди них преобладали женщины - 21 (70%). Доза Альдивиа была равна в среднем 3 капсулы /сут.

Результаты лабораторных исследований, выполненных на момент скрининга больных, представлены в таблице 1. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения у пациентов с НАЖБП, включенных в исследование ($n=30$), на фоне терапии препаратом Альдивиа зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней АЛТ и АСТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными ($p=0,001$). Динамика уровней АСТ и АЛТ на фоне терапии препаратом Альдивиа представлена на рисунке 2. Уровни ЩФ и γГГТ на момент проведения скрининга были повышены в 1,5 и 1,4 раза по сравнению с нормальными показателями, установленными в лаборатории. На фоне терапии препаратом Альдивиа было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней ЩФ и γГГТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными.

Динамика уровней ЩФ и ГГТ на фоне терапии препаратом Альдивиа представлена в таблице 2 и рисунке 2.

Таблица 2 - Динамика лабораторных показателей на фоне терапии препаратом Альдивиа

Показатель	Значение
ЩФ, ед/л	87 (68,8–108,1)
γГГТ, ед/л	57,1 (46,3–74,9)
АлАТ, ед/л	38,1 (25,5–40,5)
АсАТ, ед/л	39,7 (27,5–41,0)

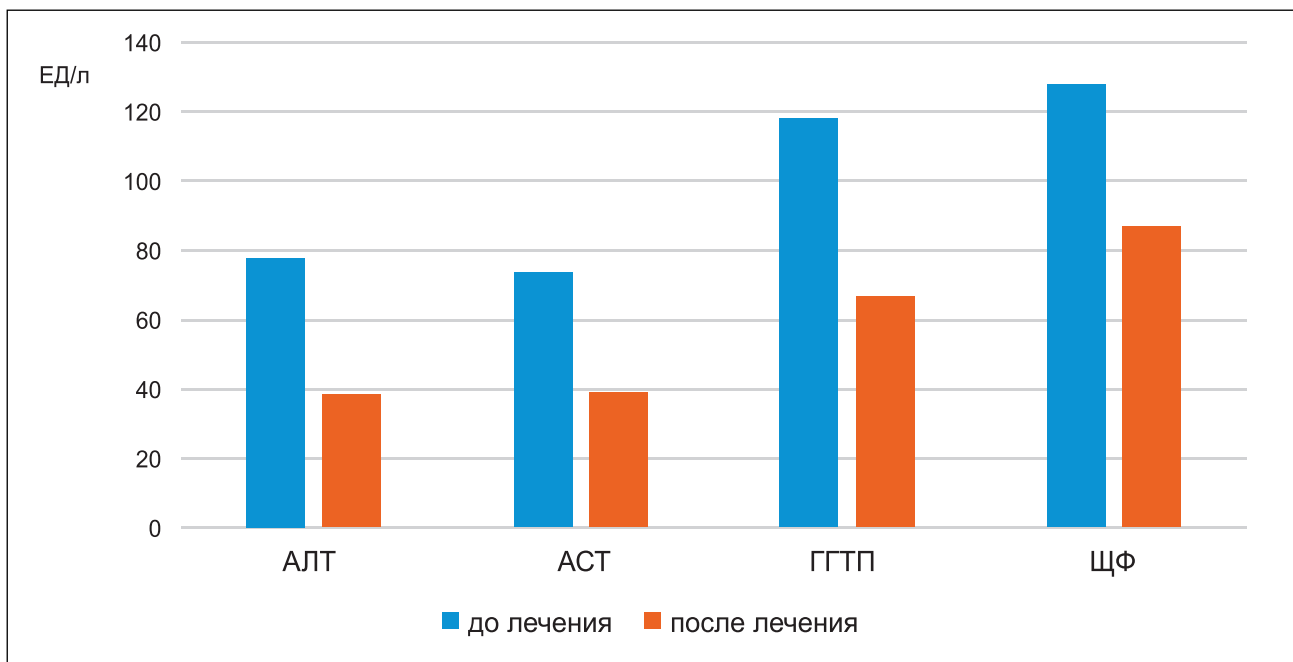


Рисунок 2 - Динамика показателей трансаминаз при применении препарата Альдивиа

Оценка качества жизни

Результаты оценки качества жизни пациентов с ПБЦ (n=30) по данным Опросника SF-36 на момент скрининга и на фоне лечения препаратом Альдивиа (визит 2 и визит 3, 30-й и 90-й дни лечения соответственно) приведены на рисунке 3. В ходе анализа было установлено, что показатели качества жизни по шкалам боль (Б), общее здоровье (ОЗ) и ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) на фоне терапии достоверно улучшились ($p < 0,05$ для каждого показателя).

Согласно результатам настоящего исследования, переносимость препарата Альдивиа следует охарактеризовать как хорошую. Случаев исключения пациентов в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) не было. Коррекцию дозы исследуемого препарата не проводили.

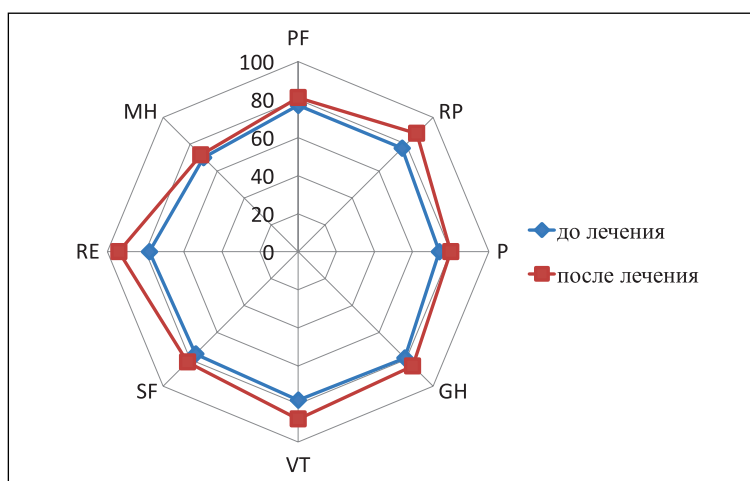


Рисунок 3 - Изменение качества жизни в результате лечения препаратом Альдивиа у пациентов с НАЖБП по результатам анкетирования SF 36

Таблица 3 - Оценка качества жизни у пациентов до и после лечения препаратом Альдивиа

Шкалы опросника SF-36	Показатели качества жизни у пациентов с НАЖБП (n=30)	
	до лечения	после лечения
Физическое функционирование (PF)	77,3 ± 5,7*	79,4 ± 2,9**
Ролевое физическое функционирование (RF)	77,8 ± 7,1*	88,4 ± 3,1**
Болевые ощущения (P)	74,5 ± 5,0*	78,2 ± 3,8**
Общее здоровье (GH)	79,0 ± 8,1*	84,9 ± 7,8**
Жизненная активность (VT)	78,0 ± 9,3	87,8 ± 8,9
Социальное функционирование (SF)	74,1 ± 4,1*	88,2 ± 6,8**
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	77,9 ± 7,8*	94,8 ± 3,0
Психологическое здоровье (SF)	76,1 ± 4,1	82,3 ± 3,6

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Альдивиа при лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени.

Применение препарата Альдивиа при лечении пациентов с НАЖБП, стеатогепатитом в дозе 3 капсулы в день в течение 90 дней сопровождается статистически значимым снижением уровней биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ЩФ, γ ГТТ, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов. Хорошая переносимость препарата, отсутствие возникновения нежелательных явлений имеют большое значение для формирования приверженности больных

приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // *J Hepatol.* – 2005. – No. 42. – P. 132–138

2 Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santos L. American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases. U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop // *Hepatology.* – 2015. – No. 61. – С. 1392–1405

REFERENCES

1 Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005;42:132–8

2 Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L. American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases. U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology.* 2015;61:1392–405