https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75

Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования

И.Ю. Пирогова[1,2], С.В. Яковлева[1], Т.В. Неуймина[1], С.П. Синицын[2], В.С. Чулков[2], Т.Н. Шамаева[2]

[1] ООО Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск, Российская Федерация
[2] ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность назначения препарата Бициклол пациентам НАЖБП (исследование «ЦИГУН») с помощью мониторинга лабораторных данных и неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени.
Материалы и методы. В исследование включено 93 пациента НАЖБП, средний возраст 44 (38–49) года, имеющих стадию фиброза и стеатоза печени более 1-й по данным фиброскanирования («Фиброскан 502 TOUCH» с программным обеспечением CAP)**.** Пациенты случайным образом рандомизированы на 2 группы: 1) основная группа — 67 пациентов получала препарат Бициклол по 75 мг/сут 24 недели в сочетании с аэробными нагрузками и средиземноморской диетой; 2) группа сравнения (26 пациентов) — только аэробные нагрузки и средиземноморскую диету 24 недели.
Результаты исследования. На фоне терапии Бициклолом отмечено снижение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ на 30 % и более, гликированного гемоглобина (–10 %) и HOMA-индекса (–24 %), холестерина (–12 %), ЛПНП (–19 %), триглицеридов (–31 %), коэффициента атерогенности (–22 %), снижение стадии фиброза на 1 стадию у 30 пациентов (44 %), регресс стеатоза на 1 стадию отмечен у 57 пациентов (85 %). Стеатоз печени 4-й стадии после терапии Бициклолом не выявлен. Число пациентов, имеющих невыраженный стеатоз (менее 2-й стадии), увеличилось в 2 раза ($p < 0,001$). В группе без медикаментозной терапии достоверных изменений не выявлено.
Выводы. Терапия Бициклолом при НАЖБП сопровождается положительной динамикой маркеров активности воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра, что позволяет предположить положительную динамику стадий фиброза и стеатоза печени.
Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, стеатоз печени, Бициклол
Конфликт интересов. Исследование «Цигун» проведено при поддержке ООО «BSC BIOSCIENCE».

Для цитирования: Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В., Синицын С.П., Чулков В.С., Шамаева Т.Н. Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(4):66–75. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75

Efficacy and Safety of Bicyclol Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Cohort Study

Irina Yu. Pirogova[1,2], Sofia V. Yakovleva[1], Tatyana V. Neuymina[1], Sergey P. Sinitsyn[2], Vasily S. Chulkov[2], Tatiana N. Shamaeva[2]

[1] «Lotos» Medical Centre, Chelyabinsk, Russian Federation
[2] South Ural State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. This study is aimed at evaluating the efficacy and safety of Bicyclol administration in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) («ZIGUN» research) by monitoring laboratory data and non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis and steatosis.
Materials and methods. The study included 93 patients with NAFLD with the average age of 44 (38–49) years, having the stage of liver fibrosis and steatosis greater than the 1st according to FibroScan (FibroScan 502 TOUCH with

БИЦИКЛОЛ®

Оригинальный препарат для патогенетической терапии заболеваний печени.

- *Неалкогольный стеатогепатит*
- *Хронический алкогольный гепатит*
- *Хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный*
- *Хронический вирусный гепатит В*
- *Хронический вирусный гепатит С*

Сокращенная инструкция по применению лекарственного препарата БИЦИКЛОЛ®

Регистрационный номер: ЛП - 003144. **Химическое название:** метил[5´-(гидроксиметил)-7,7´-диметокси-4,4´-би-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат].
Состав: 1 таблетка содержит: Активное вещество – бициклол - 25 мг. Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный (65,0 мг), сахароза (40,0 мг), карбоксиметилкрахмал натрия (10,0 мг), магния стеарат (1,0 мг), клейстер крахмальный 10 % (25,0 мг, в пересчете на сухое вещество – 2,5 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** Гепатопротекторное средство. **Код АТХ:** A05B.
Фармакологические свойства: *Фармакодинамика.* Действующее вещество препарата Бициклол по химической структуре является лигнаном.
Применение препарата Бициклол способствует снижению повышенной активности печеночных трансаминаз при гепатитах различной этиологии. Под действием Бициклола в различной степени восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. Бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО-α) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Бициклол угнетает окислительную активность, вызванную нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов. Бициклол также тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный ФНО-α и цитотоксическими Т-клетками, приводя к восстановлению повреждений ядра и ДНК гепатоцитов.
Показания к применению. Хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, сопровождающиеся повышением активности печеночных трансаминаз, у пациентов с неэффективностью ранее проведенных курсов противовирусной терапии или отсутствием мотивации на проведение противовирусной терапии или с наличием известной гиперчувствительности к препаратам стандартной противовирусной терапии. Неалкогольный стеатогепатит, хронический алкогольный гепатит, хронический токсический гепатит, в том числе лекарственный (в составе комплексной терапии).
Способ применения и дозы. Внутрь. По 25 – 50 мг 3 раза в день после еды. Курс лечения 12 недель. По рекомендации врача курс лечения (с использованием дозы 25 мг 3 раза в день) может быть продлен до 6 месяцев. **Полная информация представлена в инструкции для медицинского применения от 18.08.2015. Изменения внесены 08.08.2017.**

Представительство Бэйцзин Юнион Фармасьютикал Фэктори в РФ | **ОАО «Бофарм», индекс 123182, г. Москва, а/я 4** | **тел.: +7 495 155 23 25 www.bicyclol.com**

VI Ежегодная конференция "Алкоголь, алкоголизм и последствия"

29 сентября 2018

РОПИП® Российское общество по изучению печени

www.rsls.ru

CAP software). Patients were randomized into 2 groups: 1) the main group comprised 67 patients receiving 75 mg/day of Bicyclol for 24 weeks in combination with aerobic exercise and Mediterranean diet; 2) the comparison group (26 patients) prescribed of only aerobic exercise and Mediterranean diet for 24 weeks.
Results. During Bicyclol treatment, a decrease in the following indicators was observed: ALT, AST, GGT, CRP by 30 % or more, glycated hemoglobin (–10 %) and HOMA-index (–24 %), cholesterol (–12 %), LDL (–19 %), triglycerides (–31 %), atherogenic coefficient (–22 %). A decrease to the1st stage of fibrosis was observed in 30 patients (44 %), steatosis regression to the 1st stage was noted in 57 patients (85 %). Liver steatosis of the 4th stage was not revealed after treatment with Bicyclol. The number of patients with indolent steatosis (less than 2nd stage) increased 2 times ($p < 0.001$). No significant changes were found in the group without drug therapy.
Conclusions. Bicyclol therapy in NAFLD is accompanied by positive dynamics of inflammation activity markers, insulin resistance and lipid spectrum, which suggests a positive dynamics of the stages of liver fibrosis and steatosis.
Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, liver steatosis, Bicyclol
Conflict of interest. «ZIGUN» research was supported by BSC BIOSCIENCE Ltd.

For citation: Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neuymina T.V., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S., Shamaeva T.N. Efficacy and Safety of Bicyclol Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Cohort Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(4):66–75. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) имеет различные клинические формы — от стеатоза печени и стеатогепатита до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, — различающиеся по тяжести, спектру осложнений, и прогнозу заболевания [1]. По мере прогрессирования НАЖБП (рост стадии фиброза) возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД-II) параллельно с риском прогрессирования печеночной недостаточности [1, 2]. Сегодня НАЖБП расценивается как печеночный компонент метаболического синдрома (МС) [1, 2].

Несомненно, первым шагом в лечении пациентов НАЖБП следует считать модификацию образа жизни. Фармакотерапия должна назначаться пациентам с умеренным и тяжелым фиброзом (> 1 стадии). Раннее выявление пациентов НАЖБП, имеющих тяжелый фиброз печени, актуально для клинической практики, учитывая отсутствие четких клинических показаний к биопсии печени у данной категории пациентов, широкое внедрение неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени при НАЖБП как для первичной диагностики, так и для оценки результатов лечения. Лечение также показано пациентам с менее тяжелой стадией фиброза, но с высоким риском его прогрессирования (при СД-II, МС, устойчивом увеличении АЛТ и некровоспалительной реакцией в ткани печени) [2]. Исследование инициировано с целью изучения эффективности и безопасности нового препарата Бициклол у пациентов НАЖБП.

Бициклол (4,4'-диметокси-5,6,5',6'-бис(метилендиокси)-2,2'-метоксикарбонилбифенил) — гепатопротектор, применяемый в Китае для лечения пациентов с различными заболеваниями печени [2, 3–16]. Экспериментальные исследования, проведенные на нескольких моделях повреждения печени, показали, что Бициклол играет важную роль в устранении свободных радикалов, в предотвращении перекисного окисления липидов и в защите мембран клеток печени и митохондрий [3, 4]. Регуляторная функция Бициклола заключается в регуляции экспрессии и активности ядерного фактора каппа B (NF-κB), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-18 (IL-18), трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и других факторов [5, 6], а также образования реактивных форм кислорода (ROS) и оксида азота (NO), что повышает уровни естественных антиоксидантов (глутатион), уменьшает воспаление, а также оксидативные и нитрификационные повреждения, ингибируя апоптоз клеток печени и таким образом стабилизируя мембраны гепатоцитов, улучшая функции митохондрий и защищая структуру и функции ДНК ядер гепатоцитов [7, 8] и обеспечивая противовоспалительное и гепатопротекторное действие. Бициклол способен индуцировать глутатион и экспрессию глутатиона и глутатион-S-трансферазы, а также ингибировать накопление липидов в печени. Некоторые предварительные клинические испытания показали, что Бициклол эффективен в отношении улучшения функциональных показателей печени и гистологических показателей у пациентов с НАЖБП [9]. Ye Li и др. исследовали влияние Бициклола при экспериментально вызванном фиброзе печени. Они обнаружили, что Бициклол может значительно подавлять повышение уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина, гиалуроновой кислоты, проколлагена III типа и ФНО-α в сыворотке крови больших мышей с хроническим фиброзом печени [10].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность назначения препарата Бициклол пациентам НАЖБП (исследование «ЦИГУН») с помощью мониторинга лабораторных тестов и неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени. В задачи исследования вошли изучение маркеров активности воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра до и после курса терапии и их вклад в формирование фиброза и стеатоза печени, неинвазивная оценка стадии фиброза и стеатоза на фиброскане (FibroScan 502 TOUCH с программным обеспечением CAP).

Материалы и методы. В исследование «Изучение влияния препарата Би**ЦИ**клол на ре**Г**ресс фиброза и стеатоза печени **У** больных **Н**АЖБП **(ЦИГУН)**» включено 93 пациента (мужчин 50, женщин 43). Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включающее оценку клинических синдромов и качества жизни (опросник SF-36), исключение алкогольного поражения печени по опроснику AUDIT (результат менее 8 баллов), определение показателей липидного спектра, углеводного обмена, инсулинорезистентности, активности воспалительного процесса в печени (уровень АЛТ, АСТ, СРБ) и синдрома холестаза. Кроме того, исключены аутоиммунные, холестатические заболевания печени, лекарственный гепатит и болезнь Вильсона — Коновалова. Оценка стадии фиброза и степени стеатоза проведена на аппарате «Фиброскан 502 TOUCH» с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP. Методика позволяет одномоментно неинвазивно определять стадию фиброза и стеатоза в точке проведения исследования. Чувствительность и специфичность метода составляют около 90 % (по сравнению с биопсией печени) [11]. Оценка стадии фиброза проведена параллельно с использованием сывороточного теста неинвазивной диагностики фиброза печени при НАЖБП — NADFL fibrosis score (–1,675 + 0,037 — возраст (годы) + 0,094 — ИМТ (кг/м^2) + 1,13 × гипергликемия натощак (или СД) + 0,99 × АСТ/АЛТ — 0,013 × количество тромбоцитов (× 10^9/л) — 0,66 × альбумин (г/дл)), позволяющим выявить тяжелый фиброз печени при значении более 0,675 у пациентов НАЖБП. Участие в исследовании предложено пациентам, имеющим следующие критерии включения: ИМТ > 25 кг/кв. м, стеатоз печени по данным УЗИ печени, синдром цитолиза ≥ 1,5 нормы, фиброз и стеатоз печени > 1 стадии. Пациенты рандомизированы случайным образом на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, стадии фиброза и стеатоза: 1) основная группа — 67 пациентов — получала препарат Бициклол (Beijing Union Pharmaceutical Factory, КНР) 75 мг/сут в сочетании с аэробными нагрузками 30–60 минут в день и средиземноморским типом питания — 24 недели; 2) группа сравнения — 26 пациентов — выполняла рекомендации по средиземноморскому типу питания и аэробные нагрузки также 24 недели. Через 12 и 24 недели от начала терапии проведена оценка всех изучаемых показателей. Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics19.

Результаты исследования

Общая характеристика группы пациентов приведена в табл. 1. Пациенты, вошедшие в группу, — преимущественно мужчины среднего возраста, имели избыток массы тела или ожирение — медиана ИМТ составила 30 кг/кв. м. Две трети пациентов имели компоненты МС в 1-й линии родства, более половины отмечают прием пищи менее 3 раз в день (отсутствие завтрака, поздний ужин) и гиподинамию. У 60 % пациентов наблюдалось нарушение углеводного обмена: СД-II или НГН. Две трети пациентов имели гипертоническую болезнь, дислипидемию (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), патологию билиарного тракта (по данным УЗИ — холецистит в 53 % и ЖКБ в 11 % случаев). Два и более компонентов метаболического синдрома имели две трети пациентов. Среднее значение эластичности печени составило Me = 7,5 кПа, что соответствует 2-й стадии фиброза печени. Проведено сравнение этих данных с результатом диагностики тяжелого фиброза (3 и 4 стадии) по шкале NADFL fibrosis score: фибросканирование выявило тяжелый фиброз в 14 % случаев, NADFL fibrosis score — в 12 % случаев. Стадия стеатоза — Me = 312 dB — при этом соответствовала 2–3 стадии. Шкалы для неинвазивной диагностики стеатоза, основанной на стандартных лабораторных показателях и клинических данных, в доступной литературе не найдено.

Интересным представляются взаимосвязи маркеров инсулинорезистентности, воспаления, липидного спектра и эластичности печени и стадии стеатоза, определенные неинвазивным методом. Проведен корреляционный анализ (табл. 2), согласно которому с эластичностью ткани печени (kПа) положительно коррелировали ($r \geq 0,3$) уровень АСТ, инсулина, ИМТ и его отклонение от нормы. Этим наглядно иллюстрируется вклад ожирения и инсулинорезистентности в развитие НАЖБП и ее прогрессирование. Соотношение АСТ/АЛТ известно как коэффициент де Ритиса, увеличение которого указывает на увеличение стадии фиброза, кроме того, именно это соотношение введено в известную NAFLD Score Formula, по которой можно неинвазивно определить наличие тяжелого фиброза при НАЖБП.

Стадия стеатоза печени (dB/m) положительно коррелировала с уровнем лейкоцитов, СРБ, холестерина, коэффициента атерогенности, триглицеридов, ИМТ и его отклонением от нормы; отрицательная корреляция — с уровнем ЛПВП. Есть точка зрения, что ожирение, являющееся воспалительным заболеванием [12], сопровождается лейкоцитозом [13]. Как известно, моноциты/макрофаги, в большом количестве мигрирующие и заселяющие жировую ткань при ожирении, являются главными клетками, секретирующими целый спектр провоспалительных цитокинов и хемокинов с адипоцитами, в том числе интерлейкин-1β, -6 и фактор некроза опухоли α в жировой ткани, образуя функциональные комплексы, и таким образом играют кардинальную роль в патогенезе ожирения и СД-II. Увеличение уровня СРБ можно объяснить этими же причинами. Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия,

Таблица 1. Общая характеристика группы пациентов (n = 183)
Table 1. General characteristics of patients (n = 183)

Параметр	Абсолютное количество / %
Мужчины	101 (55 %)
Женщины	82 (45 %)
Возраст (лет) (Me 25–75 P)	44 (38–49)
ИМТ кг/кв. м (Me 25–75 P)	30 (28–34)
Окружность талии, см (Me 25–75 P)	97 (92–104)
Компоненты метаболического синдрома в 1-й линии родства	112 (61 %)
Гиподинамия	142 (77 %)
Прием пищи менее 3 раз в день (отсутствие завтраков)	118 (64 %)
Сахарный диабет	18 (14 %)
Нарушение гликемии натощак (НГН)	54 (42 %)
Гипертоническая болезнь	118 (64 %)
Дислипидемия	116 (63 %)
Холецистит	98 (53 %)
ЖКБ	20 (11 %)
Параметр	Результат (Me 25–75 P)
АЛТ, норма до 40 ед/л (Me 25–75 P)	69 (62–77)
АСТ, норма до 40 ед/л (Me 25–75 P)	73 (68–79)
ГГТ, норма до 50 ед/л (Me 25–75 P)	76 (41 %)
СРБ, норма до 3 ед (Me 25–75 P)	4,6 (4,1–5,0)
Гликемия, норма до 6 ммоль/л (Me 25–75 P)	6,0 (5,6–6,4)
HOMA-индекс, норма до 2,7	3,7 (3,4–4,2)
Холестерин, ммоль/л (Me 25–75 P)	6,3 (5,8–6,7)
Триглицериды, ммоль/л (Me 25–75 P)	2,1 (1,8–2,4)
ЛПНП, ммоль/л (Me 25–75 P)	3,8 (3,4–4,2)
ЛПВП, ммоль/л (Me 25–75 P)	1,2 (0,8–1,4)
Коэффициент атерогенности	3,9 (3,5–4,3)
Фибросканирование печени:	
Эластичность — фиброз печени, норма до 5,8 кПа	7,5 (7,1–7,9)
Стеатоз печени, норма до 200 dB	310 (286–342)

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа стадии фиброза и стеатоза печени с параметрами активности воспаления, инсулинорезистентности, дислипидемии
Table 2. Correlation analysis of liver fibrosis and steatosis with the inflammation activity markers, insulin resistance and dyslipidemia

Параметры структуры печени при НАЖБП	Показатели, имеющие коэффициент корреляции $r \geq 0,3$
Эластичность печени — фиброз, Кпа	Уровень АСТ, инсулина, ИМТ и его отклонение от нормы, стадия стеатоза печени
Стеатоз печени, дБ	Уровень лейкоцитов, СРБ, холестерина, ЛПВП, коэффициента атерогенности, триглицеридов, ИМТ и его отклонение от нормы

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа для диагностики стеатоза печени второй и более стадии у пациентов НАЖБП (Fibrosteatotest©)

Table 3. Discriminant analysis of the diagnostics of liver steatosis of the 2nd and higher stages in NAFLD patients (Fibrosteatotest©)

Параметры, определяющие стеатоз печени ≥ 2 стадии	Весовые коэффициенты дискриминантной функции
Возраст (лет)	0,046
Наличие сахарного диабета	–1,905
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$	0,948
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л	0,134
Уровень альбумина, г/дл	1,043
Уровень СРБ, ед	0,148
Уровень креатинина, ммоль/л	–0,022
Вес (кг)	0,061
(Константа)	–15,612

Таблица 4. Результаты дискриминантного анализа для диагностики фиброза второй и более стадии у пациентов НАЖБП (Fibrosteatotest©)

Table 4. Discriminant analysis of diagnosing liver fibrosis of the 2nd and higher stages in NAFLD patients (Fibrosteatotest©)

Параметры, определяющие фиброз печени ≥ 2 стадии	Весовые коэффициенты дискриминантной функции
Наличие ИБС	–2,400
Уровень АСТ, ед/л	0,026
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	–0,210
Уровень прямого билирубина, мкмоль/л	0,316
Уровень общего белка, г/л	–0,105
Уровень креатинина, ммоль/л	0,016
Уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л	0,329
(Константа)	4,187

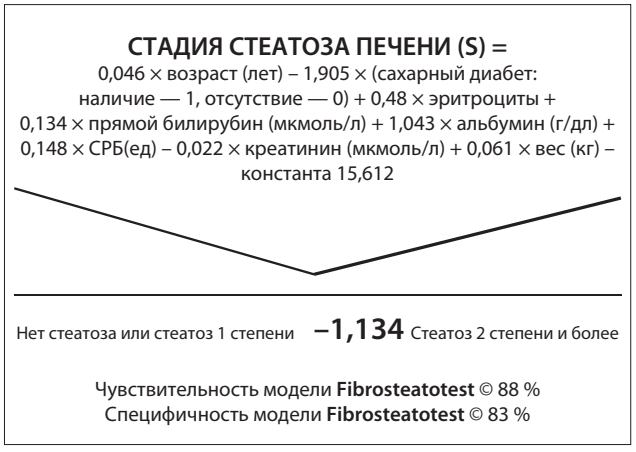


Рис. 1. Дискриминантное уравнение диагностики стеатоза печени второй и более стадии

Fig. 1. Discriminant equation for the diagnosing liver steatosis of the 2nd and higher stages

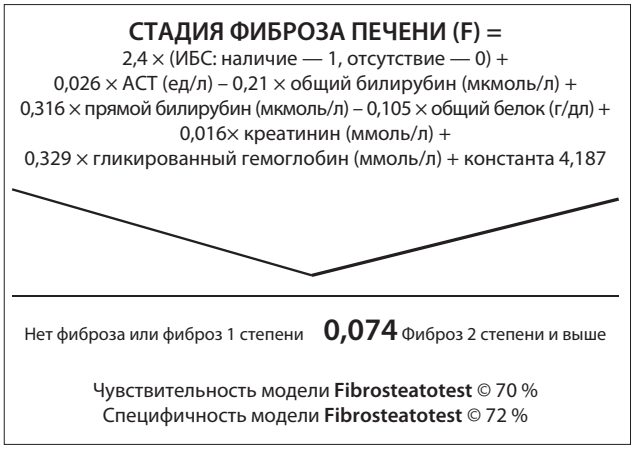


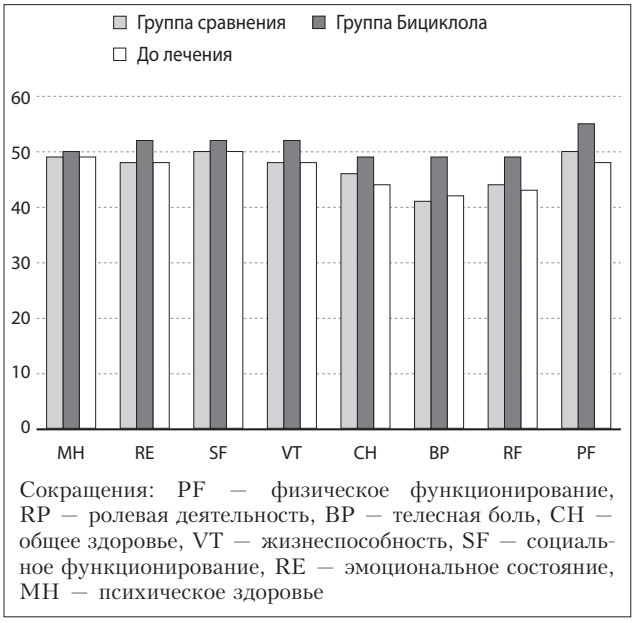
Рис. 2. Дискриминантное уравнение диагностики фиброза печени второй и более стадии

Fig. 2. Discriminant equation for the diagnosing liver fibrosis of the 2nd and higher stages

снижение уровня ЛПВП, увеличение коэффициента атерогенности) является одним из ключевых факторов развития НАЖБП. ИМТ и его отклонение от нормы, связанное с избытком именно жировой ткани (определяется импедансным анализом), несомненно, также должно коррелировать со стадией стеатоза.

Анализ динамики клинической картины заболевания проведен совместно с динамикой качества жизни по шкале SF-36. Это позволяет оценить влияние физического состояния на общее состояние пациента. Результаты представлены в табл. 5 и на рис. 3. По этим данным видно, что уменьшение телесной боли (регресс болевого синдрома в правом подреберье, диспепсии) привело к улучшению физического функционирования и общего здоровья, повышению жизнеспособности и эмоционального состояния. На фоне 24-недельного приема Бициклола отмечен регресс астенического синдрома. При этом увеличились показатели социального функционирования, уменьшение частоты маскированных депрессий улучшило показатели психического здоровья. Необходимо отметить, что на фоне модификации образа жизни пациенты снизили вес (Me = 3 (2–6) %) от начального веса, что несколько улучшило их показатели по шкале SF-36, но значимо не отличалось от начальных данных.

Динамика маркеров воспаления, инсулинорезистентности, липидного спектра крови отражена в табл. 6. За время лечения препаратом Бициклол отмечено снижение активности воспалительного процесса в печени: уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ снизился на 30 % ($p < 0{,}001$), в группе сравнения достоверных различий не получено. Регресс маркеров активности воспалительного процесса в печени наблюдался через месяц от начала терапии и достигнутые уровни после отмены препарата. Отмечена также положительная динамика показателей инсулинорезистентности — гликированного гемоглобина (–10 %) и HOMA-индекса (–24 %), что



Сокращения: PF — физическое функционирование, RP — ролевая деятельность, BP — телесная боль, CH — общее здоровье, VT — жизнеспособность, SF — социальное функционирование, RE — эмоциональное состояние, MH — психическое здоровье

Рис. 3. Рост средних значений показателей шкалы SF-36 на фоне приема Бициклола

Fig. 3. Increase in the mean values of the SF-36 scale in the course of Bicyclol administration

является профилактикой развития сахарного диабета у пациентов с НАЖБП на фоне избыточного веса. Несмотря на некоторое снижение веса у пациентов, достоверных различий по этим показателям в группе сравнения не получено. Дислипидемия является одним из важных факторов развития и прогрессирования НАЖБП. Поэтому тенденция к нормализации уровня холестерина (–12 %), ЛПНП (–19 %), триглицеридов (–31 %), коэффициента атерогенности (–22 %) явилось важным результатом проведенного лечения. Как было сказано выше, коррекция дислипидемии уменьшает риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов НАЖБП. Результаты группы сравнения также не показали значимой динамики в этом случае (–5 %).

Таблица 5. Средние значения показателей шкалы SF-36 до лечения и после лечения в основной группе (на фоне приема Бициклола) и в группе сравнения

Table 5. Mean values of the SF-36 scale before and after treatment in the main (Bicyclol administration) and comparison groups

Средние значения Me 25–75 %	PF	RP	BP	CH	VT	SF	RE	MH
Все пациенты до лечения	48 (43–55)	43 (35–50)	41 (38–52)	44 (40–52)	48 (43–59)	50 (44–53)	48 (32–54)	49 (41–53)
Основная группа после лечения Бициклолом	55 (45–57)	49 (37–60)	49 (42–60)	49 (44–57)	52 (48–59)	52 (43–55)	52 (36–60)	50 (43–58)
Группа сравнения после лечения	50 (44–53)	44 (36–51)	41 (38–52)	46 (40–52)	48 (43–59)	50 (44–53)	48 (32–54)	49 (41–53)

Сокращения: PF — физическое функционирование, RP — ролевая деятельность, BP — телесная боль, CH — общее здоровье, VT — жизнеспособность, SF — социальное функционирование, RE — эмоциональное состояние, MH — психическое здоровье.

Таблица 6. Динамика изучаемых лабораторных данных на фоне терапии Бициклолом и в группе сравнения (динамика дана в процентах от средних значений — 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	Основная группа Бициклол 12 недель Me, %	Основная группа Бициклол 24 недели Me, %	*P* *t*-критерий Уилкоксона	Группа сравнения 12 недель Me, %	Группа сравнения 24 недели Me, %	*P* *t*-критерий Уилкоксона
АЛТ	–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
СРБ	–18	–30	0,001	–5	–5	> 0,05
Гликированный гемоглобин	–3	–5	0,05	0	0	> 0,05
HOMA-индекс	–10	–24	0,001	–5	–10	> 0,05
Холестерин	–8	–12	0,001	–3	–5	> 0,05
Триглицериды	–14	–31	0,001	–7	–7	p < 0,05
ЛПНП	–11	–19	0,001	–4	–5	> 0,05
ЛПВП	+9	+11	0,05	0	0	> 0,05
Коэффициент атерогенности	–19	–22	0,001	–6	–6	> 0,05

Известно, что положительная динамика лабораторных показателей не всегда отражает изменения в ткани печени на фоне терапии. Восстановление структуры обусловливает восстановление функции печени и является самым важным фактором, определяющим прогноз пациента НАЖБП. Поэтому оценка стадии фиброза и стеатоза печени неинвазивными методами были также проведены в исследовании Цигун. На фоне лечения препаратом Бициклол доказана динамика регресса стеатоза и фиброза печени по данным фиброканирования (рис. 4 и 5). В группе пациентов, прошедших курс лечения Бициклолом, отмечается улучшение эластичности ткани печени (Me с 7,5 до 6,7 кПа), стадия фиброза уменьшилась на 1 стадию у 30 пациентов (44 %). У 65 % пациентов после проведенного лечения выявлен легкий фиброз (0-я и 1-я стадия), до терапии этот показатель составлял 38 %. В сопоставлении с результатами NADFL fibrosis score также прослеживается положительная динамика — тяжелый фиброз после лечения определяется у 6 % пациентов основной группы (снижение в 2 раза), в группе сравнения динамика не определяется. Как видно из приведенных данных, в группе сравнения динамики стадии фиброза не отмечено. В группе пациентов, получавших Бициклол, произошло снижение амплитуды ультразвукового сигнала в печени — Controll Attenuation Parameter-CAP, — отражающего стадию стеатоза (dB/m). Среднее значение показателя по группе — Me — снизилось с 312 до 246 dB/m, в результате регресс стеатоза на 1 стадию отмечен у 57 пациентов (85 %). Стеатоз печени 4-й стадии после терапии Бициклолом не выявлен (в отличие от группы сравнения), число пациентов, имеющих невыраженный стеатоз (менее 2-й стадии), увеличилось в 2 раза. В группе сравнения снижение стеатоза на 1 стадию отмечено у 12 % пациентов.

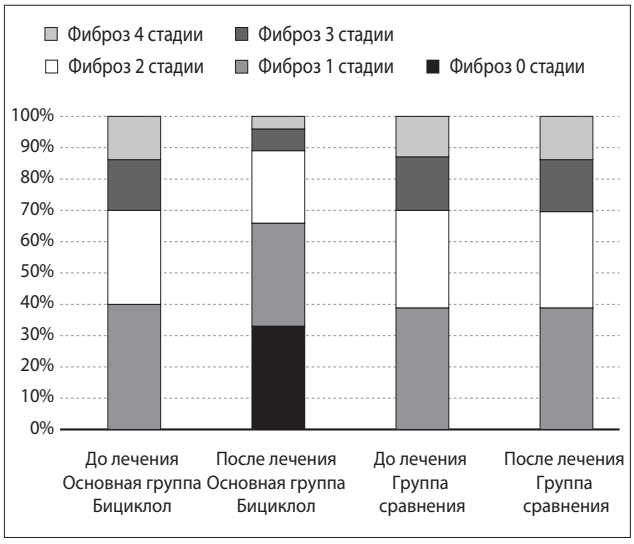


Рис. 4. Динамика стадии фиброза в основной группе после лечения Бициклолом и в группе сравнения. В группе пациентов, получавших Бициклол, отмечается снижение стадии фиброза на 1 стадию у 30 пациентов (44 %). В группе сравнения значимой динамики не отмечено

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

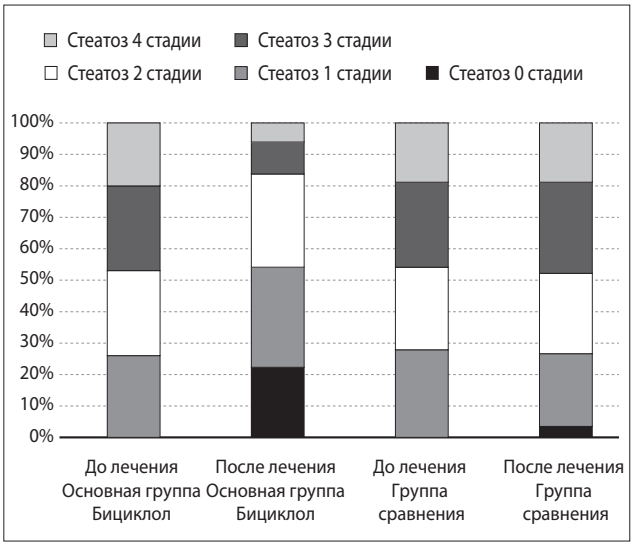


Рис. 5. Динамика стадии стеатоза в основной группе после лечения Бициклолом и в группе сравнения. В группе пациентов, получавших Бициклол, отмечается снижение стадии стеатоза на 1 стадию у 57 пациентов (85 %). В группе сравнения значимой динамики не отмечено

Fig. 5. Dynamics of steatosis stages in the main group after Bicyclol treatment and in the comparison group. A decrease in the1st stage of steatosis is observed in 57 patients (85 %). No significant dynamics is observed for the comparison group

Важным результатом лечения явилось отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов. Желудочная диспепсия (непостоянные боли в эпигастрии) отмечена у 2 пациентов на фоне лечения Бициклолом, лечение было продолжено на фоне соблюдения назначенной диеты в течение 24 недель.

Обсуждение результатов

Изменение рациона питания и образа жизни (гиподинамия), увеличение потребления углеводов и жиров, алкоголя привело к широкому распространению НАЖБП. Общепризнано, что ранняя диагностика и лечение могут предотвратить прогрессирование хронического заболевания печени. Применение стандартных схем обследования пациента, включающих показатели активности воспалительного процесса в печени, инсулинорезистентности, липидного спектра крови, общеклинических данных, позволяет вести эффективный мониторинг НАЖБП. Неслучайно именно эти показатели вошли в сывороточные тесты неинвазивной диагностики фиброза печени, такие как NADFL fibrosis score FibroTest, FibroMeter и другие. В нашем исследовании корреляционный анализ стадии фиброза и стеатоза, определенных путем фиброканирования, также доказал информативность этих доступных для определения показателей. Применение фиброканирования эффективно в диагностике как фиброза, так и стеатоза печени при соблюдении методических норм, используя модель фиброскана «Фиброскан 502 TOUCH» с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP. Неинвазивная диагностика фиброза направлена на раннее выявление фиброза у пациентов, имеющих факторы риска прогрессирования заболевания: возраст > 50 лет, сахарный диабет 2 типа (СД-II), МС, назначение терапии с последующей оценкой ее эффективности [2].

В медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет стандартного препарата, эффективного для всех категорий пациентов. Бициклол, как было показано выше, блокируя провоспалительные факторы [14], обладает противовоспалительным действием, направленным как на системные воспалительные эффекты при ожирении, так и локально в печени, блокируя оксидативный стресс. Способность подавлять развитие стеатоза и вторичного повреждения печени, вызванного приемом пищи с высоким содержанием липидов, предупреждает липотоксичность. Исследования по эффективности применения Бициклола при НАЖБП продолжаются на различных популяциях пациентов как в виде монотерапии, так и в сочетании с программами снижения веса, с препаратами, влияющими на инсулинорезистентность, а также прямым сравнением эффективности с другими гепатопротекторами.

Согласно клиническим рекомендациям, принятым в разных странах, лечение НАЖБП должно начинаться со снижения массы тела, комбинированного применения препаратов для профилактики и лечения воспаления в ткани печени, некроза и фиброза [15, 16]. Yun Xu и др. [17] выбрали 93 пациента с НАЖБП, получавших Бициклол перорально с одновременным проведением программы по снижению массы тела в качестве начального этапа терапии. До и после лечения была проведена оценка функции печени, одновременно проводился количественный анализ показателей жировой инфильтрации печени с помощью 3D метода КТ печени. После 24 недель лечения результаты показали, что уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и триглицеридов значительно снизились, а индекс жировой инфильтрации (MIFI) значительно сократился. Все пациенты в группе лечения показали лучшие результаты по сравнению с контрольной группой. Можно сделать вывод о том, что механизм гепатопротекторного действия Бициклола связан со стабилизацией клеточных мембран, ускорением восстановления поврежденных клеток и предотвращением перекисного окисления липидов гепатоцитов [17].

В другом исследовании участвовало 65 пациентов с диагнозом НАЖБП. Больные также были рандомизированы в две группы — опытную (n = 36), которая получала Бициклол в таблетках по 50 мг

(по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 12 недель), затем по 25 мг (1 таблетка 3 раза в сутки в течение 12 недель), и контрольную ($n = 29$), пациенты которой получали силимарин по 4 таблетки 3 раза в сутки в течение 24 недель [18]. Проведенное исследование продемонстрировало, что Бициклол не только объективно улучшал печеночную функцию при НАСГ, но также способствовал понижению уровня липемии, уменьшал степень жировой дистрофии печени. Общая (суммарная) эффективность в группе Бициклола была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). В ходе исследования при приеме Бициклола не было зарегистрировано никаких побочных эффектов. В итоге, учитывая выраженный гепатопротекторный, антиоксидантный эффекты, способность понижать уровень липемии и уменьшать воспалительное повреждение печени, а также хорошую переносимость при длительном применении, можно сделать вывод о высокой эффективности Бициклола в терапии пациентов со стеатозом печени.

В исследовании О.Я. Бабака и соавт. [19] обследовано 52 пациента с впервые установленным диагнозом НАЖБП. В первую группу вошли 20 пациентов с НАЖБП, которые получали базовую терапию препаратами УДХК и метформином, во вторую — 32 пациента с НАЖБП, которые в дополнение к базовой терапии получали Бициклол в дозе 150 мг/сут. Продолжительность терапии — 12 недель. Результаты 12-недельного применения Бициклола в составе комплексной терапии: установлено его влияние на динамику цитолитического синдрома у больных НАЖБП, а также продемонстрирована достаточная клиническая эффективность. Применение препарата в течение 12 недель как дополнение к базовой терапии пациентов с НАЖБП и синдромом цитолиза сопровождалось статистически значимым снижением активности трансаминаз в крови. Выявленная положительная динамика исследуемых биохимических маркеров позволила сделать вывод об улучшении функционального состояния печени у пациентов данной категории, что, вероятно, обусловлено гепатопротективными свойствами препарата.

В нашем исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, мы ставили основной целью изучить эффективность и безопасность Бициклола, мониторируя показатели липидного обмена, инсулинорезистентности, активности воспаления. Лечение препаратом Бициклол в течение 12 недель позволило уже добиться снижения уровня изучаемых показателей, при продолжении терапии до 24 недель получен значимый клинический эффект, который был изучен с использованием шкалы SF-36. Уменьшение телесной боли (регресс болевого синдрома в правом подреберье, диспепсии) привело к улучшению физического функционирования и общего здоровья, повышению жизнеспособности и эмоционального состояния. Оценка эффективности Бициклола после 24-недельного курса терапии позволила снизить в среднем на 30 % уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ. У 68 % пациентов произошла нормализация этих показателей. Отмечена положительная динамика показателей инсулинорезистентности (снижение HOMA-индекса на 24 %) без значимого снижения ИМТ. Тенденция к нормализации показателей липидного спектра крови: уровня холестерина (–12 %), ЛПНП (–19 %), триглицеридов (–31 %) явилась важным результатом проведенного лечения. Динамика стадии фиброза, оцененного с помощью NADFL fibrosis score и «Фиброскана 502 TOUCH» с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP и стеатоза печени — подтвердила эффективность лечения пациентов.

Заключение

Полученные данные позволяют констатировать эффективность Бициклола в лечении пациентов НАЖБП и его безопасность при длительном приеме. Это согласуются с результатами других исследований и полученным на сегодняшний день опытом применения препарата. Учитывая отсутствие значимых побочных явлений и результативность в лечении пациентов НАЖБП, Бициклол может быть рекомендован в широкой амбулаторной практике.

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., гепатол., колопроктол. 2016;26(2):24–42 [*Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., et al.* Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. 2016;26(2):24–42 (In Rus.)].
2. *Семенистая М.Ч., Цзяньгао Ф., Величенко О.В., Кузнецова Е.А., Павлов Ч.С.* Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике. Рос журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017;27(6):63–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70 [*Semenistaya M.Ch., Jian-Gao Fan, Velichenko O.B., Kuznetsova Ye.A., Pavlov 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 protective 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-galactosamine 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 marcrophages induced by lipopolysaccharides. Chinese Pharmacological 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 nonalcoholic 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 andtherapeutic 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 ofchronic inflammation: The ATTICA study. Atherosclerosis. 2005;183(2):308–15.
14. *Liu G.T.* The antivirus 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., Колесникова Е.В., Сытник К.А.* Влияние Бициклола на динамику цитолитического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени. 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.)].

Сведения об авторах

Пирогова Ирина Юрьевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии, ООО Медицинский центр «Лотос».
Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

Яковлева София Васильевна — заведующая отделением терапии, ООО Медицинский центр «Лотос».
Контактная информация: yakovlevas7479@yandex.ru;
454007, г. Челябинск, ул. Ленина, д. 17.

Неуймина Татьяна Валерьевна — врач-гастроэнтеролог, ООО Медицинский центр «Лотос».
Контактная информация: neuyminat@bk.ru;
454007, г. Челябинск, ул. Ленина, д. 17.

Синицын Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sinitsinsp@lenta.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vschulkov@rambler.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

Шамаева Татьяна Николаевна — доцент кафедры математики, медицинской информатики и статистики, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shamtan@rambler.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16.

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.
Contact information: shamtan@rambler.ru.

Поступила: 21.05.2018
Received: 21.05.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author