

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «ЕССЕЛЬ» ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Проф. О. М. КОРЖ, доц. С. В. КРАСНОКУТСЬКИЙ, Я. М. ФИЛЕНКО

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Вивчено клінічну ефективність та безпеку дієтичної добавки «Ессель» при амбулаторному лікуванні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з урахуванням її впливу на суб'єктивні прояви хвороби, біохімічні параметри крові та якість життя. Показано, що застосування препарату у стандартній дозі протягом чотирьох тижнів привело до статистично значущого поліпшення традиційних показників ефективності терапії, а також підвищення якості життя пацієнтів за більшістю параметрів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, препарат «Ессель», якість життя, біохімічні показники крові.

“ESSEL” CLINICAL EFFECTIVENESS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O. M. KORZH, S. V. KRASNOKUTSKIY, Y. M. FYLENKO

The clinical efficiency and safety of “Essel” dietary supplement in the outpatient treatment of the individuals with non-alcoholic fatty liver disease have been studied, taking into account their impact on subjective manifestations of the disease, biochemical blood counts and quality of life. The use of the drug in a standard dose for four weeks has been shown to result in a significant improvement in traditional indices of the therapy effectiveness, as well as improving the life quality for the patients on most parameters.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, “Essel” drug, life quality, biochemical counts of blood.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — хронічне дифузне захворювання печінки, що включає простий стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) із можливістю прогресування до цирозу або навіть гепатоцелюлярної карциноми. НАЖХП в останні роки стала дуже поширеною та дедалі більш актуальною проблемою. Незважаючи на сприятливий перебіг і можливість зворотного розвитку морфологічних змін, стеатоз печінки може супроводжуватися запальною реакцією з пошкодженням мембран і некрозом клітин, переходячи у стеатогепатит, фіброз і цироз печінки [1, 2].

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями НАЖХП може бути критерієм та єдиним проявом порушень ліпідного обміну, що зобов'язує клініциста проводити спрямоване обстеження хворих для виявлення інших компонентів метаболічного синдрому [3]. НАЖХП не тільки є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, але, як показують результати останніх досліджень, визначає їх наслідки. При НАЖХП підвищується ризик тромбоутворення за рахунок підвищення пулу прозапальних цитокінів, проатерогенної дисліпідемії, гіперкоагуляції та гіпофібринолізу [5, 6].

НАЖХП створює передумови для прогресування атеросклерозу, що підтверджується залежністю між товщиною шару «інтима — медіа» сонної артерії, брахіоцефальних, вінцевих артерій та сту-

пенем гістологічних змін печінки [7]. Згідно з результатами досліджень, НАЖХП характеризується особливістю клітинних реакцій, що індукують системну ендотеліальну дисфункцію. Формування фіброзу при НАЖХП пов'язано з капіляризацією синусоїдів, що є пусковим механізмом каскаду системної ендотеліальної дисфункції [2, 4].

В основі розвитку НАЖХП лежать дві складові. Одна з них — стеатоз, з яким пов'язано надлишкове надходження вільних жирних кислот як із їжею, так і в результаті ліполізу з жирової тканини. Як наслідок, відбуваються накопичення жиру в печінці та жирова інфільтрація. Друга складова — окислювальний стрес, або, як нині прийнято говорити, ліпотоксичність, ліпотоксичний стрес. Це роз'єднання окислення та фосфорилування під дією вільних жирних кислот, виснаження запасів аденозинтрифосфату, порушення функцій мітохондрій, впливу вільних радикалів та прозапальних цитокінів.

Лікування НАЖХП насамперед передбачає нормалізацію способу життя, поступове зниження маси тіла, раціональне харчування та адекватну фізичну активність, а фармакотерапія спрямована на запобігання прогресу фіброзу та розвитку цирозу печінки [2, 7].

Відомий сприятливий вплив на обмін речовин, включаючи печінковий метаболізм, різномірних

груп засобів — вітамінів (Е, С, групи В та ін.), ряду амінокислот та їх похідних (таурин, метіонін та ін.), лецитинів та поліненасичених жирних кислот, мелдонію, тіотриазоліну тощо. Однак переконливої доказової бази їх ефективності щодо цитолізу, запального та фіброзуючого процесів немає.

У практиці, особливо амбулаторній, найчастіше використовують засоби, звані гепатопротекторами через властиву їм цитопротективну (антицитолітичну) дію: урсодезоксихолеву кислоту (УДХК), есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), препарати на основі біофлавоноїдів розторопші плямистої, а також рідше засоби з переважно детоксуючою дією, що не є власне гепатопротекторами, але зменшують ендогенну токсемію і тим самим допомагають хворому органу та організму в цілому (адеметіонін, препарати орнітину та ін.).

Особливий інтерес становить інноваційний продукт «Ессель», що є дієтичною добавкою в ліпосомальній формі на основі гліциризинату натрію і лецитину соєвого компанії «Біолік» (Харків, Україна).

Перевагами ліпосомальних форм є природна біосумісність ліпідного матеріалу ліпосом з організмом, безпечна біодеградація, цілеспрямоване транспортування активних компонентів завдяки попередженню безпосереднього впливу на препарат — партнер ферментативних систем і особливостям фармакокінетики самих ліпосом, вибірковість депонування відносно тканин, атоксичність, неантигенність, відсутність системної токсичності чи значних побічних ефектів незалежно від складу ліпідної матриці [8].

Речовина, укладена в ліпосоми, захищена від впливу ферментів, що збільшує ефективність дії добавки, нестійкої у фізіологічних умовах. Ще одна важлива перевага ліпосом як носія — це поступове вивільнення препарату, що збільшує час його дії.

З погляду біологічної сумісності ліпосоми ідеальні у ролі переносників активних компонентів, вони виготовляються з природних ліпідів і тому нетоксичні, не спричиняють небажаних імунних реакцій та біодеградуються [9, 10].

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності та безпеки дієтичної добавки «Ессель» при амбулаторному лікуванні пацієнтів із НАЖХП з урахуванням її впливу на суб'єктивні прояви хвороби, біохімічні параметри крові та якість життя (ЯЖ).

У дослідженні взяли участь 20 пацієнтів із НАЖХП за їхньою інформованою згодою (чоловіки та жінки віком до 65 років із верифікованим діагнозом захворювання та відсутністю критеріїв виключення).

Критеріями виключення були: високий ризик алкогольного ураження поразки печінки (більше 8 балів за опитувальником AUDIT) [11]; наявність маркерів вірусних гепатитів; вагітність та лактація; гострі та хронічні інфекційні захворювання у фазі загострення, а також туберкульоз; хронічні неінфекційні захворювання на стадії декомпенса-

ції або такі, що потребують постійного прийому кількох препаратів (більше трьох) або глюкокортикостероїдів, імунодепресантів.

Діагноз НАЖХП установлений за результатами стандартних обстежень, які включали: анамнез з використанням опитувальника AUDIT, фізикальне обстеження, загальні аналізи крові та сечі, дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів, біохімічний аналіз крові з дослідженням функціональних печінкових тестів (білірубін, активність ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)), холестерину загального та його форм — ліпопротеїнів низької та високої щільності (ХЛНЩ та ХЛВЩ відповідно), УЗД органів черевної порожнини.

Усім пацієнтам було призначено дієтичну добавку «Ессель» (5 мл один раз на добу). Загальна тривалість участі пацієнтів у дослідженні становила 4 тижні та включала три візити: 0-й тиждень — вихідний; 2-й — проміжний; 4-й — завершальний.

Традиційно клінічну ефективність лікування захворювань печінки оцінюють за динамікою біохімічних показників та даних УЗД. Наші попередні дослідження показали, що НАЖХП негативно впливає на таку характеристику здоров'я, як ЯЖ, що може бути цілком об'єктивним критерієм ефективності лікування.

Двічі за період спостереження (на початку і наприкінці цього періоду) проводився біохімічний аналіз крові, а також ЯЖ, вивчення результатів яких здійснювалося після завершення дослідження.

Дослідження ЯЖ проводилося з використанням валідованої версії загального опитувальника The RAND-36-Item Health Survey — огляд здоров'я, що містить 36 питань, які після обробки згідно зі стандартною методикою характеризують 9 концепцій (шкал) здоров'я [12]. Результати надаються у балах від 0 до 100, більш високий бал відповідає кращому стану здоров'я. Характеристику шкал подано в табл. 1.

Динаміка самопочуття простежувалася щотижня за заповнюваним пацієнтами спеціально складеним опитувальником, у якому відображалася вираженість суб'єктивних симптомів з боку органів травлення з оцінкою у балах від 0 (немає скарг) до 3 (сильно виражені, постійні). Дослідники вели щоденник лікарського спостереження (тричі) з позначкою виконання протоколу після закінчення.

Наприкінці спостереження оцінювали ефективність (якісно — без ефекту, задовільний, хороший) та безпеку лікування як пацієнтом (самопочуття та загальне сприйняття терапії), так і лікарем-дослідником за традиційними клінічними критеріями (поліпшенням симптомів та біохімічних показників), а також за динамікою показників ЯЖ.

Отримані дані було оброблено за допомогою пакета SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., USA). Перевірку нормальності розподілів порівнюваних параметрів проводили за критерієм Колмогорова — Смирнова. Визначали основні статистичні

Таблиця 1

Визначення концепцій здоров'я (за даними опитувальника RAND-36)

Шкала (категорія якості життя)	Визначення
1. PF (physical functioning) — фізичне функціонування	Ступінь обмеження виконання різних фізичних навантажень
2. RP (role limitations due to physical health) — рольові обмеження, зумовлені проблемами фізичного здоров'я	Вплив фізичного стану на виконання роботи чи повсякденної діяльності
3. RE (role limitations due to emotional problems) — рольові обмеження, зумовлені особистими чи емоційними проблемами	Вплив емоційного стану на виконання роботи чи повсякденної діяльності
4. EF (energy/fatigue) — енергійність/втома	Відчуття припливу життєвих сил та енергії або втоми та безсилля
5. EW (emotional well-being) — емоційне самопочуття	Наявність змін у психоемоційній сфері
6. SF (social functioning) — соціальне функціонування	Ступінь обмеження соціальної активності
7. BP (bodily pain) — тілесний біль	Інтенсивність болю та його вплив на заняття повсякденною діяльністю й роботою
8. GH (general health) — загальне сприйняття здоров'я	Оцінка пацієнтом свого загального стану здоров'я та перспектив на майбутнє
9. HC (health change) — зміна здоров'я	Порівняння самопочуття з попереднім роком

характеристики (рівень довірчої ймовірності, на яку було побудовано цей довірчий інтервал, — 0,05). Для перевірки гіпотез про рівність двох середніх у вибірках із нормальним розподілом використовували парний двовибірковий *t*-критерій Стьюдента, в інших випадках — парний тест Вілкоксона. Проведено також кореляційний аналіз з обчисленням парних коефіцієнтів кореляції Пірсона, а також Спірмена та Кендала для розподілів, що відрізняються від нормального. Для запобігання впливам третього фактора обчислювали приватні кореляції. Середні значення величин із нормальним розподілом подані як $M \pm SD$. Для опису розподілів, які не є нормальними, вказували медіану та інтерквартильний розмах у вигляді $Me (25\%; 75\%)$.

Більшість обстежених пацієнтів мали підвищений індекс маси тіла (ІМТ) або ожиріння, відзначали низьку фізичну активність, не курили, не зловживали кавою, кухонною сіллю та рідиною. Більшість становили працюючі особи — 13 (65,0%), переважно розумової праці — 9 (69,2%). Несприятливі виробничі фактори, а саме надмірне психоемоційне напруження, відрядження, роботу в нічну зміну відзначали 11 (84,6%) пацієнтів.

Попереднє епізодичне лікування НАЖХП різними лікарськими засобами («Есенціале», «Карсил», УДХК, «Гептрал», «ЛІВ.52») практикували 8 (40,0%) хворих, як правило, короткими курсами (1–1,5 міс.).

У всіх обстежених спостерігалася поліморбідність патології, найчастіше поєднання НАЖХП з артеріальною гіпертензією — у 14 (70,0%) випадках, з ішемічною хворобою серця — у 3 (15,0%), остеоартрозом — у 4 (20,0%), цукровим діабетом — у 2 (10,0%), подагрою — у 2 (10,0%). Серед інших захворювань у фазі ремісії на момент дослідження відзначено хронічний холецистит та гастрит, синдром подразненої кишки, гіпотиреоз,

Таблиця 2

Результати дослідження печінкових ферментів у пацієнтів до і після курсу лікування препаратом «Ессель»

Пацієнт, №	АСТ		АЛТ	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	118	93	100	76
2	107	101	53	23
3	149	134	53	45
4	80	77	56	67
5	91	90	104	78
6	76	63	139	122
7	151	131	56	52
8	124	113	94	43
9	92	70	132	127
10	135	112	138	113
11	110	90	121	87
12	74	75	128	112
13	151	87	77	55
14	68	70	140	94
15	63	25	76	21
16	64	35	51	38
17	140	96	122	67
18	99	87	151	79
19	105	88	58	38
20	51	32	68	34
Середнє	102,4	84,0	95,8	68,5
SD	31,8	28,6	35,7	32,8

псоріаз, червоний плоский лишай та хронічний пієлонефрит.

На початку дослідження виражених клінічних проявів НАЖХП (диспептичні симптоми, біль або дискомфорт у правому підребер'ї тощо), що відповідало б інтенсивності у 3 бали, не було ні в кого з пацієнтів. На біль у верхній половині живота скаржилися 9 (45 %) осіб, дискомфорт у сфері правого підребер'я та у надчеревній ділянці — 8 (40 %), гіркоту в роті — 6 (30 %), кишковий дискомфорт — 6 (30 %), схильність до проносів — 5 (25 %). Середня інтенсивність цих симптомів у групі становила 1,5–1,8 бала.

До кінця спостереження (через 4 тижні) переважна більшість пацієнтів відзначила поліпшення загального самопочуття, що підтвердилося позитивною динамікою клінічних проявів (як за кількістю пацієнтів, так і за вираженістю ознаки).

Вихідні загальні аналізи крові та сечі відповідали нормі, біохімічні показники у більшості пацієнтів характеризувалися невеликим підвищенням рівня холестерину, його атерогенної фракції ХЛНЩ та тригліцеридів, а також показників цитолізу (АЛТ, АСТ) та холестази (гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ)).

Дослідження «печінкових» ферментів крові проводили в лабораторії «Аналітика», в якій референтний інтервал для АСТ становить: для чоловіків — від 9 до 37 Од/л, для жінок — від 9 до 31 Од/л; для АЛТ: для чоловіків — від 6 до 41 Од/л, для жінок — від 6 до 32 Од/л.

Після лікування середні рівні АСТ та АЛТ суттєво знизилися і ці відмінності були статис-

тично значущі, вірогідність помилки — менш ніж 0,01 % (табл. 2). Рівень ферментів за місяць знизився майже у всіх пацієнтів. Нормалізація АСТ відбулася у трьох пацієнтів, АЛТ — у п'яти.

Динаміка показників ЯЖ у процесі лікування показує, що вже через 2 тижні у пацієнтів відбулися значні покращення цих параметрів за більшістю шкал: EF (енергійність/втома), EW (емоційне самопочуття), SF (соціальне функціонування), VP (тілесний біль) та HC (порівняння з попереднім роком). До кінця спостереження відбулося достовірне покращення ($p < 0,05$) практично за всіма шкалами, за винятком PF (фізична активність).

Лікування добре перенесли усі пацієнти, побічних ефектів не було. За результатами дослідження можна дійти таких висновків. Вживання хворими на НАЖХП дієтичної добавки «Ессель» у стандартній дозі протягом 4 тижнів привело до статистично значущого поліпшення: традиційних показників ефективності терапії — клінічної симптоматики та функціональних печінкових показників крові (зниження активності ферментів АЛТ, АСТ); ЯЖ пацієнтів за переважною більшістю параметрів, що відображають фізичну, психоемоційну та соціальну сфери життя.

Препарат «Ессель» добре переносився пацієнтами, не спричинив побічних реакцій. Проведене дослідження також показало, що ЯЖ, яку можна оцінити доступними скринінговими методами (за спеціальними опитувальниками), може бути об'єктивним критерієм ефективності лікування НАЖХП поряд із традиційними біохімічними показниками.

Список літератури

1. Cortez-Pinto H. Increasing burden of alcoholic liver disease in Europe. Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. *EASL The International Liver Congress*. 2012. P. 11–16.
2. Seitz H. K. Alcohol consumption as a co-factor for other liver disease. Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. *EASL The International Liver Congress*. 2019. P. 121–130.
3. Weismuller T. J., Lankisch T. O. Biliary diseases — new insights and developments. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019. Bd. 136. S. 713–716.
4. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease / M. Duvnjak et al. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 4539–4550. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i34.4539>
5. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis / E. Vilar-Gomez et al. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149 (2). P. 367–378. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.028>
6. Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: a cross-sectional study of 1874 general population adolescents / D. A. Lawlor et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 410–417. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3612>
7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64, № 6. P. 1388–1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
8. Реальная нанофармакология: 25 лет разработки и применения липосомальных лекарственных препаратов в Украине / А. С. Григорьева и др. *Фармаком.* 2016. № 1. С. 41–45.
9. Хромов А. С. Липосомальные препараты — реализация нанотехнологий в медицине. *Фармакология та лікарська токсикологія*. 2016. № 2 (48). С. 14–23.
10. Свистельник А. В., Ханін А. Л. Липосомальные лекарственные препараты: возможности и перспективы. *Медицина в Кузбассе*. 2014. Т. 13, № 2. С. 43–45.
11. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени: инструкция по применению / Ю. В. Горгун и др. Минск, 2013. 14 с.
12. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. М., 2007. 320 с.

Надійшла 03.12.2021