

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**МЕТОДИКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПЕЧЕНИ**

Методические рекомендации

Ташкент – 2024 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

«СОГЛАСОВАНО»

Профессор, д.м.н.

« _____ » _____ 2024 г

«УТВЕРЖДАЮ»

Профессор, д.м.н.

« _____ » _____ 2024 г.

**МЕТОДИКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПЕЧЕНИ**

Методические рекомендации

Ташкент – 2024

Основное учреждение разработчик:

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ТЕРАПИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ (РСНПМЦТ и МР)
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ (ТМА)

Составители:

Каримов М.М. Руководитель отдела “гастроэнтерологии” ГУ
«РСНПМЦТ и МР, д.м.н., профессор

Собирова Г.Н. Профессор кафедры «Реабилитологии, народной
медицины и физической культуры», д.м.н., с.н.с.

Исмаилова Ж.А. Заместитель директора по науке и инновациям
ГУ «РСНПМЦТ и МР, д.м.н., с.н.с.

Шадманова Д.А. Заведующая отделением “кардиологии” ГУ «РСНПМЦТ
и \МР, PhD

Рецензенты:

Аляви Б.А. Директор ГУ «РСНПМЦТ и МР, д.м.н., профессор

Хамраев А.А. Заведующий кафедрой внутренних болезней и
эндокринологии №2, д.м.н., профессор

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Ученого
Совета ... от «__» _____ 2024 года.

Протокол № _____

Ученый секретарь, к.м.н.: _____

Методические рекомендации предназначены для врачей по профилю
Гастроэнтерология. Терапия, ВОП, а также студентов бакалавриата и магистратуры,
клинических ординаторов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ.....	5
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	7
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	7
РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕЧЕНИ	8
РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛОЖЕННОГО ВИДА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕЧЕНИ	20
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	22
ВЫВОДЫ.....	23
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	24

Актуальность

Одной из наиболее распространенных причин фиброза печени. на сегодняшний день является неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП). Непосредственно НЖБП, как фактор фиброза, является распространенной причиной хронических заболеваний печени во всем мире. НЖБП представляет собой спектр заболеваний, характеризующихся стеатозом печени, при котором невозможно выявить вторичных причин жировых отложений в паренхиме печени (например, чрезмерное употребление алкоголя).¹ НЖБП варьируется от достаточно безобидного, доброкачественного состояния до неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖДП) или неалкогольного стеатогепатита (НСГ). Стоит отметить, что до середины прошлого десятилетия НСГ являлся серьезным самостоятельным заболеванием, встречающимся исключительно у женщин с высокой степенью ожирения, сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и сердечно-сосудистой патологией. Однако на сегодняшний день имеются клинические подтверждения, что НЖБП может прогрессировать вплоть до фиброза и цирроза печени.² Распространенность патологии печени быстро прогрессирует, при этом наличие НЖБП во всем мире составляет 25,0% от взрослого населения. В особенности, НЖБП является одним из самых распространенных хронических заболеваний промышленно развитых стран – Европы, Азии и США. По мнению таких экспертных гепатологов, как J.D.Browning и соавт. (2004), наиболее подверженным к НБЖП контингентом являются пациенты с клинической картиной центрального ожирения, СД2, дислипидемией и метаболическим синдромом.³ Разумеется, эволюция НЖБП привела к возникновению тенденция к более радикальным вариантам решения этой

¹Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;13(12):2062-70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26226097

² Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2016 Jun;150(8):1769-77. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.066. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26928243; PMCID: PMC4887389.

³Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004 Dec;40(6):1387-95. doi: 10.1002/hep.20466. PMID: 15565570.

глобальной проблемы. Современные исследования и заключения авторитетных ученых, говорит о том, что НЖБП потенциально может стать показанием к трансплантации печени во всем мире в ближайшие 10-15 лет.⁴ По данным Q.Ye и соавт. (2020) общая распространенность НЖБП без признаков ожирения, составляет около 40,8% от всех пациентов с данной патологией. Однако среди общей популяции на 2020 год, число больных имеющих подтвержденный диагноз НЖБП составила 12,1%. НЖБП, ассоциированная с факторами, не связанными с ожирением, составила около 19,2% и 5,1% в общей популяции пациентов.⁵

Таким образом реальная картина заболеваемости НБПЖ среди мирового населения составляет около 24-26 лиц на 1000 человек. Среди пациентов с подтвержденным НЖБП не имеющих признаков ожирения, около 61,0% страдают от алкогольной зависимости с органическим проявлением в виде НСГ. Кроме того, 29,2% пациентов с НЖБП имеют клиническую картину фиброза печени. Частота летальных исходов НБПЖ по самым скромным подсчетам, составляет 12,1 пациентов на 1000 человек. Подчеркивая особую важность изучения и усовершенствования подходов к диагностике и лечению данной категории пациентов.⁶

Данная научно-исследовательская работа проведена в соответствии семи приоритетам стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в целях поднятия медицинского обслуживания населения на новый уровень обозначены такие задачи как повышение качества оказания населению квалифицированных услуг в сфере здравоохранения.

⁴Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1249-53. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.061. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21726509.

⁵Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, Tan DJH, Tang ASP, Tay P, Xiao J, Yong JN, Zeng RW, Chew NWS, Nah B, Kulkarni A, Siddiqui MS, Dan YY, Wong VW, Sanyal AJ, Noureddin M, Muthiah M, Ng CH. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;8(1):20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36400097.

⁶Ye Q, Zou B, Ye YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, Yang H, Liu C, Kam LY, Tan XHE, Chien N, Trinh S, Henry L, Stave CD, Hosaka T, Cheung RC, Nguyen MH. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;5(8):739-752. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7. Epub 2020 May 12. PMID: 32413340.

Цель исследования – оценка влияния лекарственной терапии на функциональные параметры печени при неалкогольном жировом гепатозе в зависимости от вида лекарственного средства.

Материалы и методы

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации» и Ташкентской медицинской академии, в период с 2021 по 2023 год. В исследовании приняли участие 149 (100%) пациентов имеющие клинические признаки НЖБП. Среди участников исследования было 85 (57,0%) мужчин и 64 (43,0%) женщины. Средний возраст участников исследования составил 62 года, в квартильной медиане от 58 до 67 лет. Период наблюдения пациентов в исследовании составил до 24 месяцев с момента первого обращения пациента за медицинской помощью.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие подтвержденных клинических признаков НЖБП; возраст больных старше 18 лет; отсутствие предшествующей лекарственной терапии неалкогольной жировой болезни печени (<1 года); добровольное согласие с участием в клиническом исследовании. Критерии невключения пациентов в исследование: состояние после противоопухолевого лечения по поводу злокачественного опухолевого заболевания; наличие хирургического лечения органов гепатобилиарной области (<2 лет); непереносимость одного из компонентов лекарственной терапии неалкогольной жировой болезни печени, используемых в рамках клинического исследования. Критерии исключения пациентов из исследования: невозможность дальнейшего участия в исследовании; нарушение режима комплексной терапии предусмотренного правилами проведения исследования; добровольный отказ от участия исследования.

Участники исследования были распределены на 3 группы в зависимости от вида комплексной лекарственной терапии НЖБП. Так в I группу вошло 50 (33,6%) пациентов, получавших комплексную терапию урсодезоксихолиевой кислоты

«Урсосан» (УДХК) в дозе 15-20 мг/кг/сут. в течении 90 дней. II группу участников составило 50 (33,6%) пациентов которые получали обетихолиевую кислоту (ОБХК) в дозе 5 мг е/д в течение 90 дней. И в III группу, вошло 49 (32,9%) пациентов, получавших схему лекарственной терапии НЖБП состоящей УДХК кислоту в дозе 15-20 мг/кг/сут. и ОБХК кислоту в дозе 5 мг е/д в течение 90 дней.

В качестве основного алгоритма лабораторно-инструментальной оценки эффективности проведенной терапии НЖБП, использовали методы, которые с максимальной чувствительностью и специфичностью отражали наличие у пациента признаков НЖБП до начала и после завершения курса лекарственной терапии. Среди основных диагностических методов был, биохимический анализ АЛТ, АСТ, ЩФ, ТГ, холестерина, билирубина, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), гликированный гемоглобин (HbA1c), и глюкоза крови.

Результаты анализа эффективности консервативного лечения неалкогольной жировой болезни на функциональные параметры печени

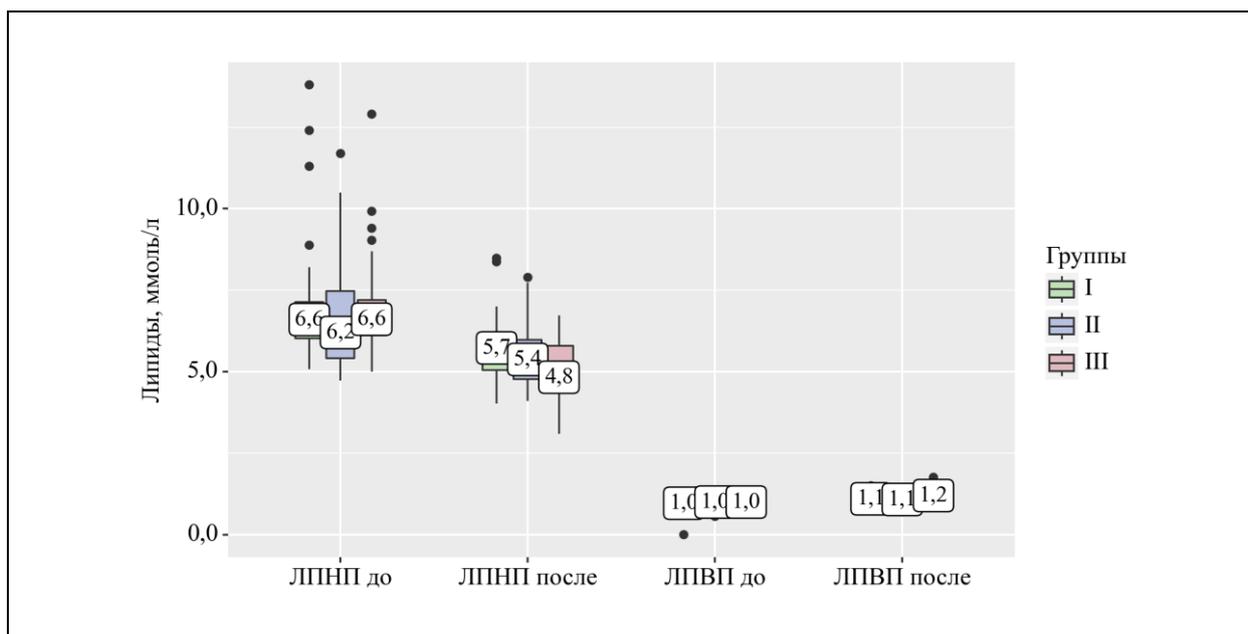
Проведенный сравнительный анализ эффективности терапии пациентов с НЖБП в зависимости от вида лекарственного препарата, продемонстрировал конкретные изменения функциональных параметров печени. Так, полученные в ходе наблюдения за участниками исследования биохимические показатели сыворотки крови имели статистически значимые изменения в ответ на проводимую терапию НЖБП.

Основной точкой интереса в структуре проведенного анализа эффективности лечения пациентов с НЖБП в зависимости от вида лекарственного препарата, явились данные липидного профиля. Таким образом среди всех групп участников исследования вне зависимости от предложенного вида терапии НЖБП был отмечено значимое положительное снижение в биохимических показателях липидного обмена. Среди пациентов группы I, получавших УДХК в качестве основного средства терапии НЖБП, было

зафиксировано 13,6% снижение уровня ЛПНП, с 6,6 до 5,7 ммоль/л ($p < 0,001$). В группе пациентов получавших ОБХК снижение уровня ЛПНП составило 14,2%, с 6,2 до 5,4 ммоль/л ($p < 0,001$). И наиболее значимый терапевтический эффект отмечали среди пациентов получавших сочетание УХДК с ОБХК – 27,3% снижение ЛПНП, с 6,6 до 4,8 ммоль/л ($p < 0,001$). Относительно результатов сравнительного анализа ЛПВП, также был отмечен наиболее значимый положительный липидный сдвиг среди пациентов III группы (УХДК + ОБХК), так увеличение средних значений данного показателя составило 16,6%, с 1,0 до 1,2 ммоль/л ($p < 0,001$). В группе I и II, значения уровня ЛПВП увеличились на 9,1%, с 1,0 до 1,1 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 1).

Таблица 1 – Анализ динамики уровня липидов в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени

Группы лечения	Этапы наблюдения								p
	ЛПНП до		ЛПНП после		ЛПВП до		ЛПВП после		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
I (n=50)	6,6	6,0-7,1	5,7	5,1-5,9	1,0	0,9- 1,0	1,1	1,0-1,1	<0,001*
II (n=50)	6,2	5,4-7,5	5,4	4,8-6,0	1,0	0,9-1,0	1,1	1,0-1,1	<0,001*
III (n=49)	6,6	6,1-7,2	4,8	4,4-5,8	1,0	0,9-1,0	1,2	1,1-1,3	<0,001*
p	0,192		0,004*		<0,001*		0,716		—

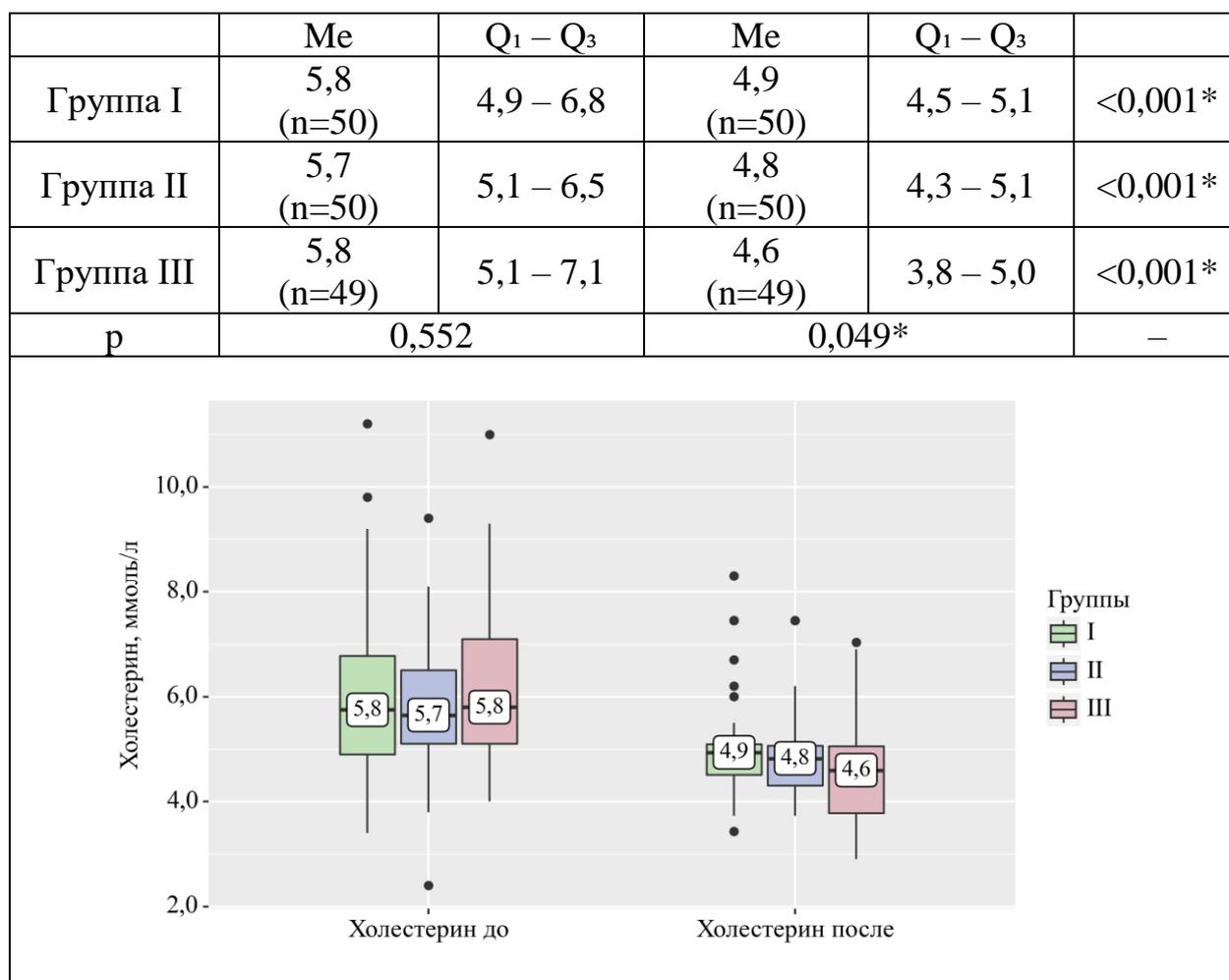


* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Фридмана

При сравнительном анализе уровня холестерина между группами участников исследования в зависимости от вида терапии НПБЖ, были также выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так, наиболее значимый терапевтический эффект на уровень холестерина среди пациентов с НЖБП, оказал комбинированный препарат УХДК с ОБХК. Снижение данного показателя среди пациентов III группы составило 20,6%, с 5,8 до 4,6 ммоль/л ($p < 0,001$). В II группе пациентов, которые получали препарат ОБХК, данный показатель составил 15,8%, с 5,7 до 4,8 ммоль/л ($p < 0,001$). И в группе III, в которой пациенты принимали препарат УХДК, средний показатель уровня холестерина снизился на 15,4%, с 5,8 до 4,9 ммоль/л, что также явилось статистически значимой разницей ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 2).

Таблица 2 – Анализ динамики уровня холестерина в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени

Группы лечения	Этапы наблюдения		p
	Холестерин до лечения НЖБП	Холестерин после лечения НЖБП	

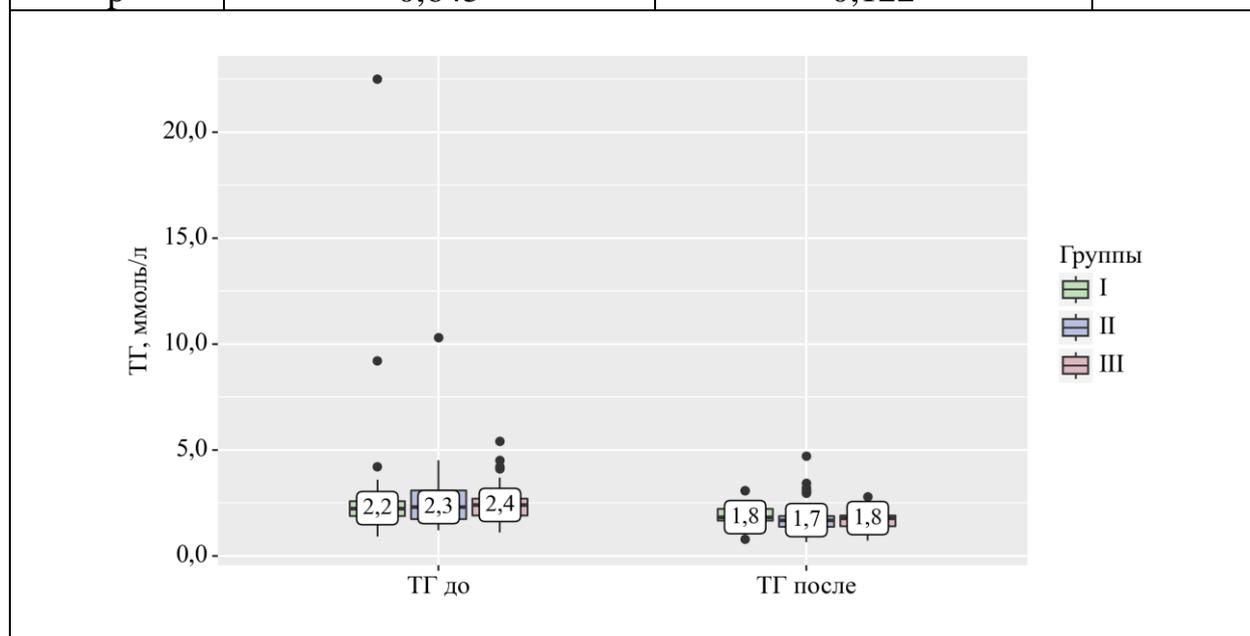


* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона

Уровень ТГ за 90 сут., терапии НЖБП среди участников исследования, имел статистически значимое снижение во всех трех группах ($p < 0,001$). Проведенный анализ продемонстрировал 18,2% снижения ТГ у пациентов I группы, с 2,2 до 1,8 ммоль/л, получавших УДХК ($p < 0,001$). Среди пациентов II группы, получавших ОБХК, снижение ТГ составило 26,0%, с 2,3 до 1,7 ммоль/л ($p < 0,001$). И в группе III, пациенты получавшие сочетание препаратов УДХК и ОБХК имели 25,0% терапевтический эффект снижения ТГ, с 2,4 до 1,8 ммоль/л ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 3).

Таблица 3 – Анализ динамики уровня ТГ в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени

Группы лечения	Этапы наблюдения				p
	ТГ до лечения НЖБП		ТГ после лечения НЖБП		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа I	2,2 (n=50)	1,9 – 2,6	1,8 (n=50)	1,6 – 2,2	<0,001*
Группа II	2,3 (n=50)	1,7 – 3,1	1,7 (n=50)	1,4 – 1,9	<0,001*
Группа III	2,4 (n=49)	1,9 – 2,7	1,8 (n=49)	1,4 – 1,9	<0,001*
p	0,645		0,122		–



* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона

При сравнительном анализе результатов печеночных проб среди участников исследования, также были получены статистически значимые различия в показателях уровня билирубина, трансаминаз, гликемии, ЩФ, а также ГГТП ($p < 0,001$). Так, показатели сывороточного билирубина имели статистически значимое снижение в ответ на терапию НЖБП. Однако наиболее значимый эффект отмечали в группе III, участники которой получали сочетание УДХК и ОБХК, который составил 27,6%, с 13,4 до 9,7 мкмоль/л, через 90 сут. после начала лечения НЖБП. Участники I и II групп, получавшие монотерапию УДХК и ОБХК, имели 15,7% эффект, с 14,6 до 12,3 мкмоль/л, и 17,5%, с 13,1 до 10,8 мкмоль/л соответственно ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 4).

Таблица 4 – Анализ динамики уровня билирубина в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени

Группы лечения	Этапы наблюдения				p
	Билирубин до лечения НЖБП		Билирубин после лечения НЖБП		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа I	14,6 (n=50)	12,6 – 15,7	12,3 (n=50)	10,8 – 12,9	<0,001*
Группа II	13,1 (n=50)	11,5 – 14,1	10,8 (n=50)	9,6 – 12,0	<0,001*
Группа III	13,4 (n=49)	11,8 – 14,7	9,7 (n=49)	8,6 – 11,0	<0,001*
p	0,012		<0,001*		–

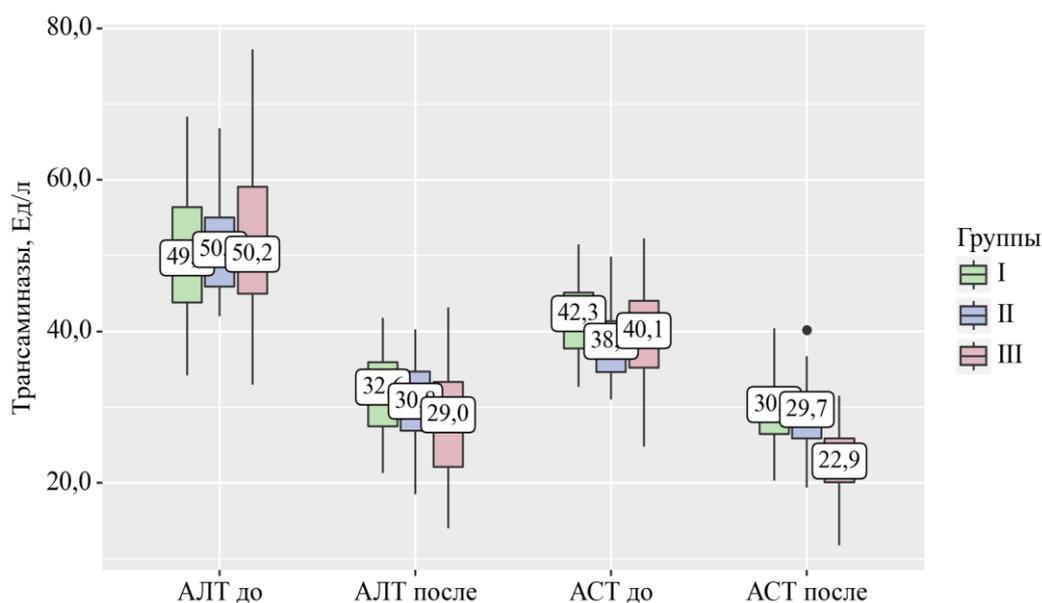
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона

При сравнительном анализе изменений трансаминаз печени в ответ на лечения НЖБП, было выявлено, что наиболее значимый эффект оказало сочетание препаратов УДХК и ОБХК. Таким образом, в группе III нормализация показателей АЛТ и АСТ в среднем достигла 42,5%, с 50,2 до 29,0 ед/л для АЛТ, и с 40,1 до 22,9 ед/л для АСТ соответственно ($p < 0,001$). Пациенты получавшие в качестве лечения НЖБП препарат ОБХК имели 39,4% эффект для нормализации

показателя АЛТ, с 50,8 до 30,8 ед/л, и 23,8% для АСТ, с 38,7 до 29,7 ед/л ($p < 0,001$). И наименее выраженный, но также статистически значимый терапевтический эффект был отмечен в группе I, в которой пациенты получали УДХК, где данное значение составило 34,4% для АЛТ, с 49,7 до 32,6 ед/л, и 28,1% для АСТ, с 42,3 до 30,4 ед/л ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 5).

Таблица 5 – Анализ динамики трансаминазы в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени

Группы	Этапы наблюдения								p
	АЛТ до лечения		АЛТ после лечения		АСТ до лечения		АСТ после лечения		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I (n=50)	49,7	43,8-56,4	32,6	27,5-36,0	42,3	37,7-45,2	30,4	26,5-32,1	<0,001*
II (n=50)	50,8	45,9-55,0	30,8	26,9-34,7	38,7	34,6-41,4	29,7	25,9-30,6	<0,001*
III (n=49)	50,2	45,0-59,1	29,0	22,1-33,3	40,1	35,2-44,0	22,9	20,1-25,9	<0,001*
p	0,508		0,008*		0,053		<0,001*		–

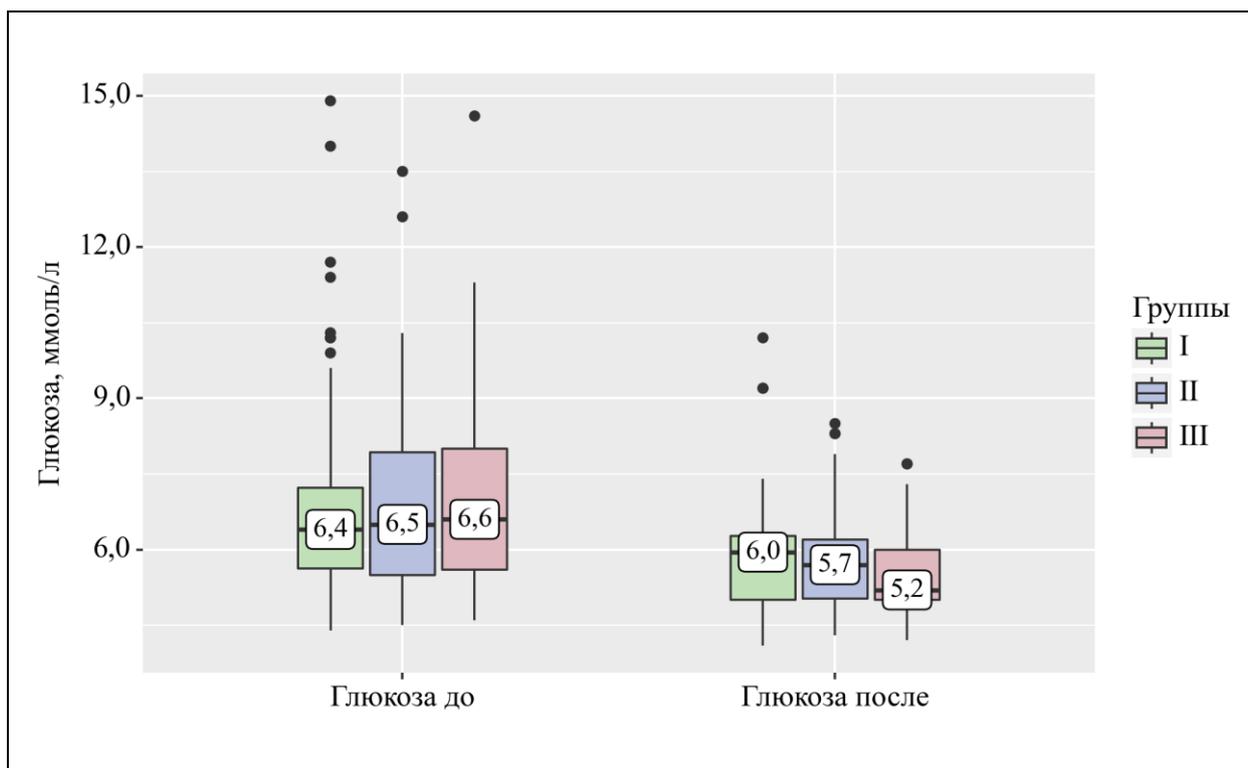


* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона

Среднее значение уровня гликемии среди участников исследования, также имело статистически значимое снижение. При этом в группе пациентов получавших сочетание УДХК и ОБХК, компенсаторный эффект в ответ на 90 сут. терапии НЖБП, составил 21,2%, с 6,6 до 5,2 ммоль/л ($p < 0,001$). Во II группе, применение ОБХК привело к 12,3% эффекту нормализации средних показателей гликемии, с 6,5 до 5,2 ммоль/л ($p < 0,001$). И в группе пациентов получавших УДХК, данное значение составило 6,2%, с 6,4 до 6,0 ммоль/л ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 6).

Таблица 6 – Анализ динамики уровня гликемии в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени

Группы лечения	Этапы наблюдения				p
	Глюкоза до лечения НЖБП		Глюкоза после лечения НЖБП		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа I	6,4 (n=50)	5,6 – 7,2	6,0 (n=50)	5,0 – 6,3	<0,001*
Группа II	6,5 (n=50)	5,5 – 7,9	5,7 (n=50)	5,0 – 6,2	<0,001*
Группа III	6,6 (n=49)	5,6 – 8,0	5,2 (n=49)	5,0 – 6,0	<0,001*
p	0,928		0,407		–

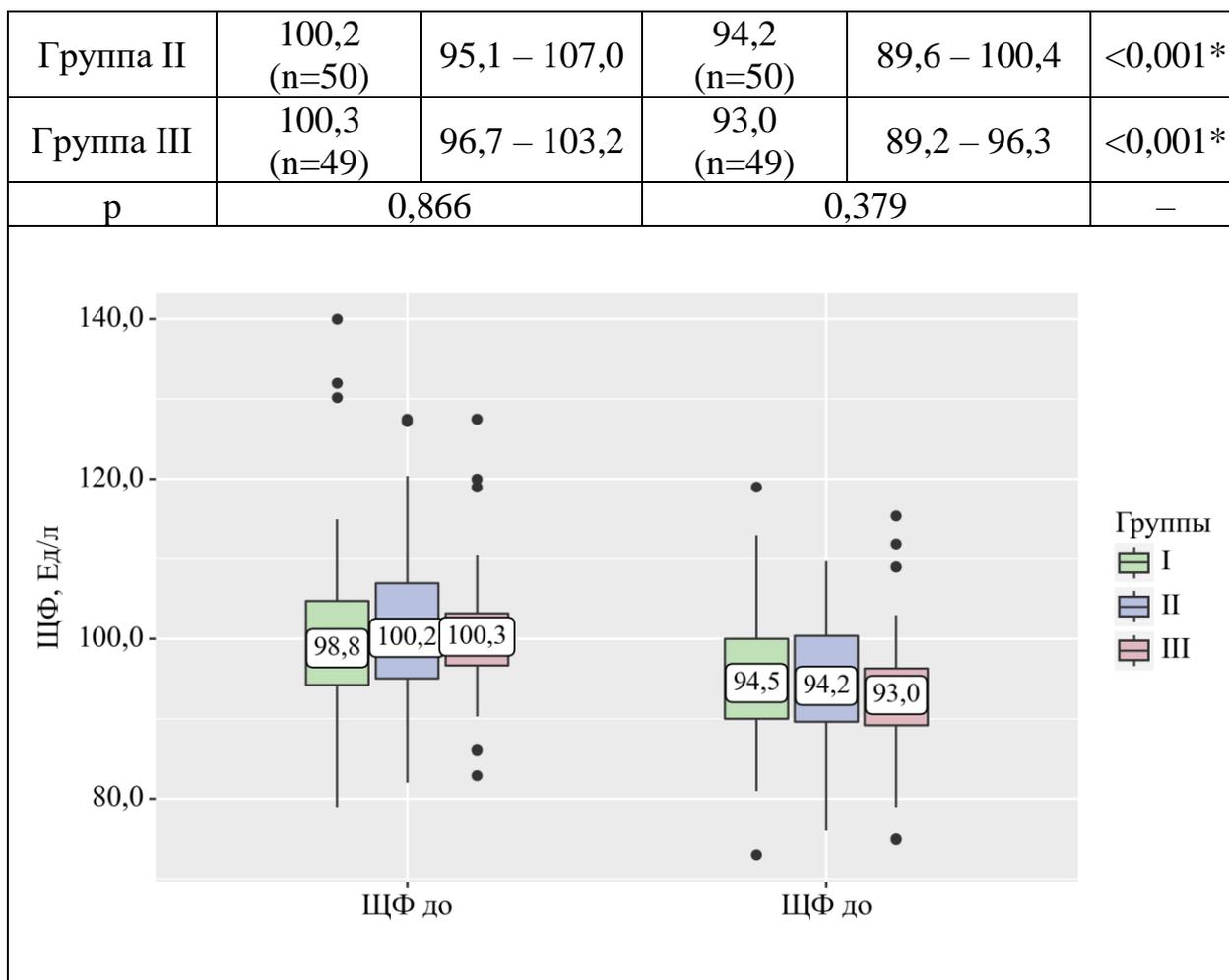


* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона

При анализе динамики показателей ЩФ в ответ на терапию НЖБП среди участников исследования, наиболее выраженный эффект был отмечен в I группе пациентов. Так, в ответ на прием сочетания УДХК и ОБХК уровень ЩФ в сыворотке крови снизился на 7,2%, с 100,3 до 93,0 ед/л ($p < 0,001$). Для пациентов II группы, среднее значение терапевтического эффекта ОБХК, составило 5,9%, с 100,2 до 94,3 ед/л ($p < 0,001$). И наконец для I группы пациентов принимавших УДХК для лечения НЖБП, данное значение составило 4,3%, с 98,8 до 94,5 ед/л ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 7)

Таблица 7 – Анализ динамики уровня ЩФ в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени

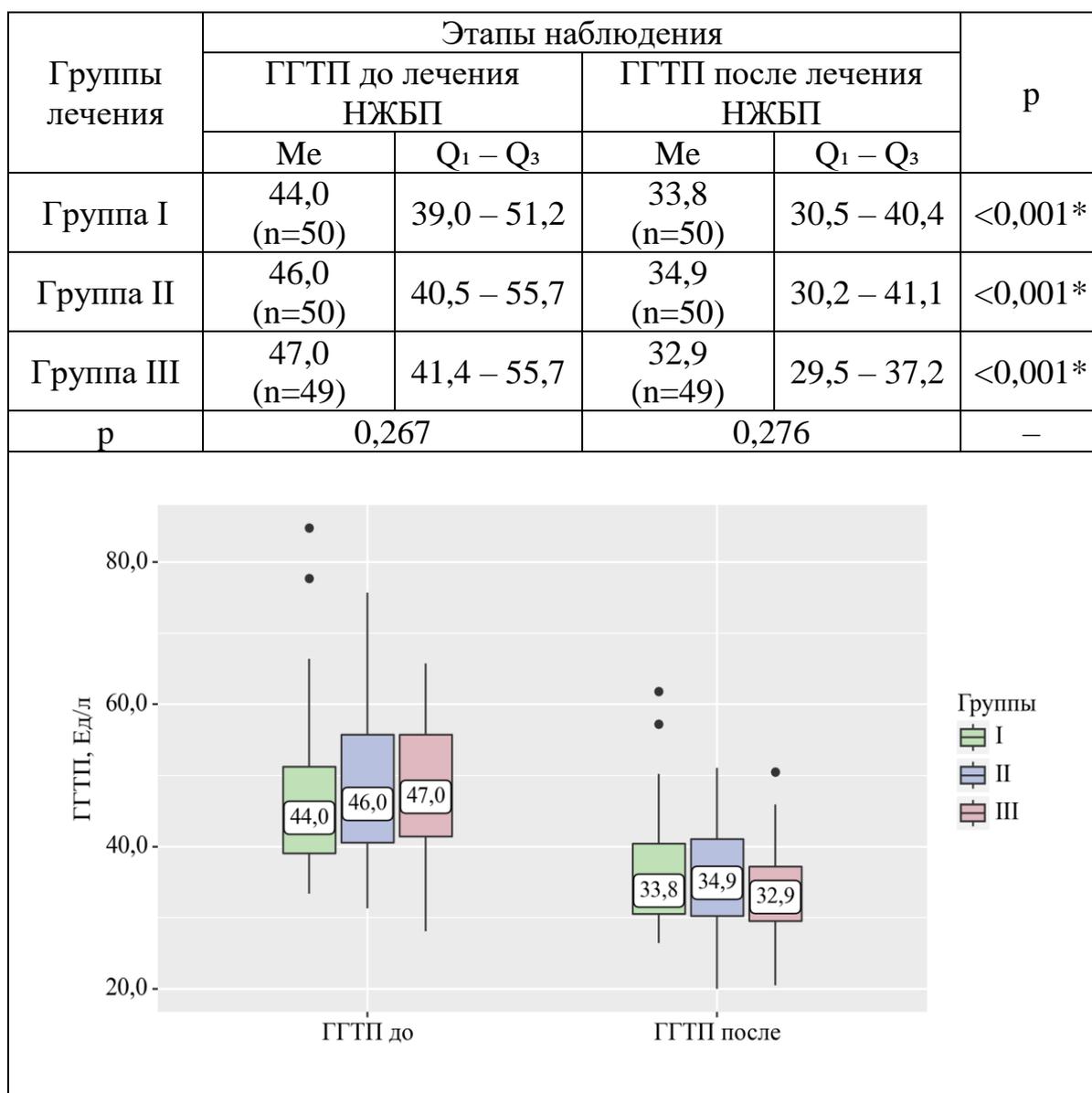
Группы лечения	Этапы наблюдения				p
	ЩФ до лечения НЖБП		ЩФ после лечения НЖБП		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа I	98,8 (n=50)	94,2 – 104,8	94,5 (n=50)	90,0 – 100,0	<0,001*



* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона

Полученные результаты сравнительного анализа динамики уровня значений ГГТП, выявили значительный эффект в ответ на курс 90 сут. терапии НЖБП в III группе участников исследования. При этом средние показатели терапевтического эффекта в этом случае оказались на уровне 30,0%, а уровень ГГТП снизился с 47,0 до 32,9 ед/л ($p < 0,001$). В группе II, пациенты принимавшие ОБХК, имели 24,1% терапевтический эффект снижения ГГТП, с 46,0 до 34,9 ед/л ($p < 0,001$). И в III группе, применение УДХК обеспечило 23,2% снижения ГГТП в ответ на терапию НЖБП, с 44,0 до 33,8 ед/л ($p < 0,001$), (смотреть Таблицу 8).

Таблица 8 – Анализ динамики уровня ГГТП в зависимости от вида лечения неалкогольной жировой болезни печени



* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, критерий Уилкоксона

В результате проведенного сравнительного анализа терапевтического эффекта на лабораторные показатели функции печени в зависимости от вида лекарственного препарата были выявлены статистически значимые различия. Так, при анализе липидного обмена, который имел явные признаки нарушения до начала терапии НЖБП среди участников исследования терапевтическое преимущество имели пациенты, получавшие сочетание препаратов УДХК и ОБХК. Средние показатели сдвига липидного обмена в сторону положительных значений при использовании УДХК и ОБХК составили 13,0% (4,8 ммоль/л) для ЛПНП и 7,0% (1,0 ммоль/л) для ЛПВП, в сравнение со значениями которые были

получены среди участников I и II группы соответственно ($p=0,004$; $p<0,001$). При этом стоит отметить, что во всех группах участников исследования, вне зависимости от предложенного варианта лечения НЖБП отмечали нормализацию уровня липидного профиля в ответ на терапию. На фоне сдвига липидного профиля, был зафиксирован достоверный результат нормализации показателей холестерина, и также, как и в случаях с липидами, наиболее выраженный эффект отмечали среди пациентов, получавших УДХК с ОБХК. Разница в уровне терапевтического эффекта относительно показателей холестерина после курса лечения между пациентами III и I, II группы, составила 5,0% – 4,6 ммоль/л против 5,0 ммоль/л ($p=0,049^*$). Разница между терапевтическим эффектом на значение уровня ТГ среди участников исследования, получавших сочетание препаратов УДХК и ОБХК, а также пациентами получавших препарат ОБХК, составила 7,8% по сравнению с пациентами получавших УДХК, несмотря на то что различий между показателями ТГ в группах зафиксировать не удалось ($p=0,122$). В результате анализе применения сочетания препаратов УДХК и ОБХК, был выявлен значительный терапевтический эффект, который оказал более выраженное действие на компенсацию гиперлипидемии в сравнении с пациентами получавших препарат УДХК и пациентов, принимавших ОБХК.

Анализ печеночных проб и уровня гликемии, также продемонстрировал выраженное преимущество сочетания УДХК с ОБХК, по сравнению с препаратом УДХК и препаратом ОБХК. При этом снижение уровня показателей билирубина среди пациентов III группы, на 12,3% ($p<0,001$), АЛТ – 3,5% ($p<0,008$), АСТ – 14,1% ($p<0,001$), ЩФ – 2,6% ($p=0,379$); ГГТП – 6,9% ($p=0,276$), в сравнении с данными показатели среди пациентов I и II группы. Что касается гликемического статуса, то среди всех групп участников исследования отмечали достоверное снижение уровня глюкозы крови, близким к нормальным значениям. Однако различия между значениями глюкозы крови между группами участников исследования после завершения курса терапии НЖБП выявить не удалось ($p=0,407$).

Результаты анализа экономической эффективности предложенного вида лекарственной терапии неалкогольной жировой болезни в зависимости от функциональных параметров печени

При проведении анализа экономической эффективности (ЭЭ) консервативной терапии НЖБП в зависимости от вида лекарственной терапии. Для проведения анализа ЭЭ, был осуществлен комплексный расчет экономических затрат, из расчета финансовой нагрузки, приходящейся на одного пациента, имеющего клинически подтвержденный диагноз НЖБП. Средняя взвешенная финансовых затрат, приходящихся на пациента при учете консервативной лекарственной терапии пациента с НЖБП по Республике Узбекистан, с учетом режима и дозы конкретного препарата составили 570189,13 сум. Модель расчета ЭЭ строилась на механизмах выбора наиболее эффективного лекарственного средства, обеспечивающего восстановление функциональных параметров печени в сравнении с стандартными методами.

Кроме стандартной формулы расчета ЭЭ, были проанализированы показатели прочих (дополнительных) финансовых затрат (ДЗ), связанных с клинико-диагностическими процедурами, коэффициентом полезности затрат (ПЗ), и учетом срока лечения и риском возникновения нежелательных побочных эффектов или предположительной неэффективностью лекарственной терапии, с помощью формулы расчета рентабельности:

$$\text{ЭФ} = \frac{[(\text{ФЗ}_a + \text{ФЗ}_b) * (V_{\text{группа I}} - V_{\text{группа II}}) * (T - t) - \text{Козф. ПЗ}^2] * N}{\text{ФЗ}} - 0,15 * \text{ДЗ}$$

где ЭЭ – экономическая эффективность; ФЗ_a – это финансовые затраты, которые приходятся на пациента в период лечения НЖБП; ФЗ_b – финансовые затраты, которые приходятся на одного пациента с учетом клинико-диагностического пула обследований; $V_{\text{группа I}}$ – количество пациентов получавших стандартную лекарственную терапию НЖБП; $V_{\text{группа II}}$ – количество пациентов получавших

комбинацию препаратов УХДК и ОБХК; T – среднее значение срока терапевтического лечения НЖБП; t – среднее значение временного периода терапии НЖБП до возникновения улучшения функциональных параметров печени; Коэф.ПЗ – коэффициент полезности затрат; N – коэффициент отрицательных исходов ТП; 0,15 – стандартизированный коэффициент полезного действия; ДЗ – сумма дополнительных финансовых расходов на проводимое лечение (смотреть Таблицу 8).

Таблица 9 – Анализ экономической эффективности

Показатели	Группа I	Группа II	Группа I против группы II
Финансовые затраты на посттрансплантационный период на 1 реципиента	570189,13сум	643100,40сум	
Кол-во пациентов	50	49	
Кол-во пациентов, имеющих удовлетворительные показатели качества жизни	34	48	
Коэффициент финансовых затрат	838 513,42сум	1312996,65сум	
Коэффициент полезности затрат			

По результатам анализа показателей ЭЭ, выявлено, что средняя взвешенная финансовых затрат на одного пациента получавшего стандартную терапию препаратами УХДК или препаратами ОБХК, и проходивших стандартную клинко-диагностические процедуры, составила 570189,13 сум. Данный показатель, является безусловно более низким значением, по сравнению с 643100,40 сум, которые приходятся на одного пациента, получавшего комбинированный препарат УХДК и ОБХК при лечении НЖБП. Однако, при учете полученные данных, входе анализа эффективности применяемых методов лечения и диагностики НЖБП, сокращает итоговые затраты между группами. При этом показатели ЭЭ составили 474483,23сум в пользу применения

комбинированной лекарственной терапии НЖБП. По итоговым результатам расчета ЭЭ, потенциальная выгода при учете и избегание факторов, неблагоприятно влияющих на исходы терапии НЖБП составила 474483,23 сум сум.

Заключение

В результате проведенного сравнительного анализа терапевтического эффекта на лабораторные показатели функции печени в зависимости от вида лекарственного препарата были выявлены статистически значимые различия. Так, при анализе липидного обмена, который имел явные признаки нарушения до начала терапии НЖБП среди участников исследования терапевтическое преимущество имели пациенты, получавшие сочетание препаратов УДХК и ОБХК. Средние показатели сдвига липидного обмена в сторону положительных значений при использовании УДХК и ОБХК составили 13,0% (4,8 ммоль/л) для ЛПНП и 7,0% (1,0 ммоль/л) для ЛПВП, в сравнение со значениями которые были получены среди участников I и II группы соответственно ($p=0,004$; $p<0,001$). При этом стоит отметить, что во всех группах участников исследования, вне зависимости от предложенного варианта лечения НЖБП отмечали нормализацию уровня липидного профиля в ответ на терапию. На фоне сдвига липидного профиля, был зафиксирован достоверный результат нормализации показателей холестерина, и также, как и в случаях с липидами, наиболее выраженный эффект отмечали среди пациентов, получавших УДХК с ОБХК. Разница в уровне терапевтического эффекта относительно показателей холестерина после курса лечения между пациентами III и I, II группы, составила 5,0% – 4,6 ммоль/л против 5,0 ммоль/л ($p=0,049^*$). Разница между терапевтическим эффектом на значение уровня ТГ среди участников исследования, получавших сочетание препаратов УДХК и ОБХК, а также пациентами получавших препарат ОБХК, составила 7,8% по сравнению с пациентами получавших УДХК, несмотря на то что различий между показателями ТГ в группах зафиксировать не удалось ($p=0,122$). В

результате анализе применения сочетания препаратов УДХК и ОБХК, был выявлен значительный терапевтический эффект, который оказал более выраженное действие на компенсацию гиперлипидемии в сравнении с пациентами получавших препарат УДХК и пациентов, принимавших ОБХК.

Анализ печеночных проб и уровня гликемии, также продемонстрировал выраженное преимущество сочетания УДХК с ОБХК, по сравнению с препаратом УДХК и препаратом ОБХК. При этом снижение уровня показателей билирубина среди пациентов III группы, на 12,3% ($p < 0,001$), АЛТ – 3,5% ($p < 0,008$), АСТ – 14,1% ($p < 0,001$), ЩФ – 2,6% ($p = 0,379$); ГГТП – 6,9% ($p = 0,276$), в сравнении с данными показатели среди пациентов I и II группы. Что касается гликемического статуса, то среди всех групп участников исследования отмечали достоверное снижение уровня глюкозы крови, близким к нормальным значениям. Однако различия между значениями глюкозы крови между группами участников исследования после завершения курса терапии НЖБП выявить не удалось ($p = 0,407$).

Выводы

Применение УДХК в сочетании с ОБХК существенно улучшил функциональные способности печени и гепатоцитов в сравнении со стандартными методами лечения НЖБП. Удалось установить, что прием УДХК с ОБХК, эффективнее снижает уровень трансаминаз АЛТ на 12,3%, АСТ на 14,1%, значения уровня билирубина на 12,3%, ЩФ на 2,6%, ГГТП на 6,9% соответственно ($p < 0,05$).

Анализ экономической эффективности продемонстрировал значительное снижение финансовой нагрузки с пациентами при условии использования комбинированного препарата УДХК и ОБХК. Таким образом, потенциальная выгода терапии НЖБП с помощью комбинированного использования УДХК и ОБХК составила 474483,23 сум.

Практические рекомендации

1. Сочетание препаратов УДХК и ОБХК позволяет не только эффективнее компенсировать дисфункцию печени, связанную с НЖБП, но и успешно предотвращать гиперлипидемию в сравнении с монотерапией УХДК или ОБХК;
2. Для наиболее вероятного наступления терапевтического эффекта в случаях с пациентами страдающих от НЖБП, курс перорального приема комбинации препарата УДХК в дозе 15-20 мг/кг/сут и ОБХК в дозе 5 мг е/д должен составлять не менее 90 суток;
3. Для анализа клинической эффективности проводимой лекарственной терапии пациентам с НЖБП, необходимо использовать максимально расширенный лабораторный поиск, который должен рутинно включать в себя: биохимический анализ АЛТ, АСТ, ЩФ, ТГ, холестерина, билирубина, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), и глюкозы крови.