



## Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту

**Резюме. Мета:** оцінити ефективність та безпечність дієтичної добавки Схізандрин<sup>®</sup>, таблетки по 250 мг (ТОВ ВТФ «Фармаком») у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). **Матеріали та методи.** Обстежено 40 (18 (45 %) чоловіків та 22 (55 %) жінки) хворих на НАСГ віком від 25 до 65 років (середній вік —  $43,6 \pm 11,3$  року). До контрольної групи залучено 10 здорових осіб. Клінічне обстеження передбачало оцінку антропометричних даних, вимірювання артеріального тиску, визначення рівня С-реактивного протеїну та фактора некрозу пухлини  $\alpha$  у сироватці крові, а також ступеня стеатозу печінки. Лікування здійснювали препаратом Схізандрин<sup>®</sup> протягом 12 тиж. у різних режимах дозування: I група — 20 хворих, які отримували препарат по 1 таблетці тричі на добу; II група — 20 хворих, котрі отримували препарат по 2 таблетки тричі на добу. **Результати.** Під впливом лікування спостерігали суттєву динаміку основних клінічних виявів — зникнення або зменшення вираженості симптомів, які швидше зменшувалися у хворих II групи, а також зниження активності запального процесу в тканині печінки. Прийом Схізандрину<sup>®</sup> значно знижував активність амінотрансфераз та вміст маркерів холестазу, ефект мав дозозалежний характер. Наприкінці 3-го місяця терапії виявлено зниження рівня високочутливого С-реактивного протеїну та фактора некрозу пухлини  $\alpha$  у сироватці крові, більш суттєві зміни — у хворих II групи. Установлено поліпшення ультразвукових характеристик, зокрема тенденцію до нормалізації акустичної щільності та розмірів печінки за рахунок зменшення ступеня її стеатозу. **Висновки.** Схізандрин<sup>®</sup> позитивно впливає на перебіг НАСГ, продемонстрував більшу ефективність та дозозалежний ефект у режимі лікування по 2 таблетки тричі на добу протягом 3 міс. У такому дозуванні препарат має високий профіль безпечності та переносимості. Схізандрин<sup>®</sup> може бути альтернативою для лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на стадії НАСГ не лише в стадії активації запального процесу в тканині печінки, а і на етапі підтримувальної терапії для запобігання прогресуванню захворювання.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки; неалкогольний стеатогепатит; С-реактивний протеїн; фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ; Схізандрин<sup>®</sup>

### Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — одне з найпоширеніших захворювань у гепатології. Загальна поширеність НАЖХП у популяції становить від 10 до 40 %. Останнім часом НАЖХП є провідною причиною трансплантації печінки у світі. У пацієнтів, котрі страждають від ожиріння і цукрового діабету (ЦД), НАЖХП діагностують у 70–90 % випадків [4]. Проте патогенетичні механізми, які спричиняють еволюцію стеатозу печінки до стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), остаточно не з'ясовані. Провідну роль у формуванні неалкогольного стеатозу печінки відіграє інсулінорезистентність (ІР), що спричиняє ліполіз вісцерального жиру, вивільнення вільних жирних кислот

і підвищення їх окиснення печінкою, що призводить до активації гліюконеогенезу і жирової інфільтрації гепатоцитів.

Дослідження останніх років показали, що численні медіатори, а саме фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6) та маркери запалення — високочутливий С-реактивний протеїн (СРП) та фібриноген, тісно корелюють зі ступенем ожиріння і маркерами ІР [9]. Гіперпродукція цитокінів спричиняє виникнення запальних змін у печінці. Доведено, що жирова тканина і особливо вісцеральний жир здатні продукувати велику кількість медіаторів, адипокінів та цитокінів [8]. Наявність мітохондріальної дисфункції, підвищення рівня внутрішньоклітинних жирних кис-

лот, продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і маркерів імунзапального процесу є підґрунтям для гепатоцелюлярного ушкодження та розвитку НАСГ [2].

ФНП- $\alpha$ , що секритується в жировій тканині адипоцитами та клітинами строми, належить до прозапальних цитокінів, залучених у низку процесів при прогресуванні НАЖХП [10]. Субклінічне запалення (спричинене участю, зокрема, ФНП- $\alpha$ ) — важлива ланка порушення гемостазу, змін у системах ліпідного та вуглеводного обміну при формуванні НАСГ [5]. ФНП- $\alpha$  активує білок, що стимулює захисні запальні реакції — інгібітор  $\kappa$ -кінази- $\beta$  (ІКК- $\beta$ ) в адипоцитах і гепатоцитах, що призводить до порушення зв'язування інсуліну з рецептором [1].

Показано, що в сироватці крові рівень ФНП- $\alpha$  значно підвищений у пацієнтів із НАЖХП. Це спричинене зменшенням синтезу адипонектину вісцеральним пулом жирової тканини. Припускають, що системне запалення відіграє важливу роль у накопиченні ліпідів у тканині печінки, при цьому виникає хибне коло. Виявлено взаємозв'язок між рівнем ФНП- $\alpha$  та ступенями жирової дистрофії печінки, що свідчить про наявність потужного запального цитокінового каскаду в патогенезі НАЖХП [6].

Лікування НАЖХП потребує комплексного підходу, особливо у пацієнтів із ризиком прогресування захворювання печінки і розвитку НАСГ. Досвід лікування НАЖХП невеликий, а терапія детально не розроблена [3].

Для лікування НАЖХП пробують використовувати препарати з різним механізмом дії. Отримано результати низки досліджень, переважно неконтрольованих або описового характеру. Існує невелика кількість рандомізованих контрольованих досліджень окремих препаратів, проте більшість із них ґрунтується на морфологічних даних. Дослідники наголошують на зменшенні лабораторних і морфологічних ознак активності стеатозу. Тривалість терміну лікування — від 8 тиж. до 2 років. Результати фармакотерапії суперечливі.

Ґрунтуючись на великій базі літератури щодо досліджень ролі ФНП- $\alpha$  у розвитку і прогресуванні стеатозу печінки, експерти припустили, що лікарські препарати, які блокують ефекти ФНП- $\alpha$ , можуть бути потенційно корисними для лікування НАЖХП [7]. Одним з таких препаратів може бути Схізандрин<sup>®</sup>, діючою речовиною якого є схізандрин, отриманий з лимоннику китайського. Доклінічні випробування препаратів з лимоннику китайського виявили їх протизапальну й антиоксидантну дію, вплив на клітинну мембрану та мітохондрії гепатоцита, сповільнення прогресування запалення і запобігання фіброзу печінки.

Схізандрин<sup>®</sup> — дієтична добавка у формі таблетки 250 мг, до складу якої входить активна речовина схізандрин 25 мг та допоміжні речовини. Наявність у препараті діючої речовини пригнічує продукцію ФНП- $\alpha$  активними нейтрофілами, купферівськими клітинами і макрофагами, а також сприяє виведенню з клітин вільних радикалів. Схізандрин<sup>®</sup> пригнічує окисний стрес, спричинений порушенням функції мітохондрій,

що запобігає некрозу і апоптозу гепатоцитів. Препарат також гальмує апоптоз гепатоцитів, стимульований ФНП- $\alpha$  та цитотоксичними Т-клітинами, що запобігає пошкодженням ядра та ДНК гепатоцитів.

**Мета дослідження:** оцінити ефективність та переносимість препарату Схізандрин<sup>®</sup>, таблетки (ТОВ ВТФ «Фармаком»), у хворих на неалкогольний стеатогепатит.

## Матеріали та методи

Відкрите клінічне дослідження проведено в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» відповідно до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України щодо клінічних випробувань, Закону України «Про лікарські засоби», Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних досліджень та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового Положення про комісію з питань етики». Дослідження схвалено Комісією з питань етики ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Всі хворі дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Об'єкт дослідження — 40 (18 (45 %) чоловіків та 22 (55 %) жінки) хворих на НАСГ, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої НАМН України. Вік хворих — від 25 до 65 років, середній вік — (43,6  $\pm$  11,3) року. До контрольної групи було залучено 10 здорових осіб аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі.

У дослідження не залучали хворих, які зловживали алкоголем (> 50 г етанолу/тиж для чоловіків, > 30 г етанолу/тиж для жінок протягом останнього року), осіб з хронічними вірусними гепатитами, асоційованими з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією, автоімунними та/або медикаментозними гепатитами, хворобою Коновалова — Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, природженою недостатністю  $\alpha_1$ -антитрипсину, гострою печінковою недостатністю, печінковою енцефалопатією, асцитом, вмістом альбуміну  $\leq$  35 г/л, нирковою недостатністю, тяжкими супутніми хронічними захворюваннями внутрішніх органів, алергією або відомою гіперчутливістю до компонентів досліджуваного препарату, вагітних та жінок у період годування груддю, осіб, які залучені в інші дослідження.

Клінічне обстеження хворих передбачало оцінку антропометричних даних та вимірювання артеріального тиску. Інтенсивність основних клінічних синдромів оцінювали за 5-бальною шкалою (найсильніший симптом — 5 балів, найслабший — 1 бал).

Показники крові визначали за допомогою гематологічного аналізатора MS 4 (Melet Schloesing Laboratoires, Франція), рівень СРП у сироватці крові — імуноферментним методом із застосуванням наборів реагентів hs-CRP ELISA KIT (DRG International Inc., США) відповідно до інструкції фірми-виробника, вміст ФНП- $\alpha$  у сироватці крові — за допомогою набору реагентів ІФА-TNF-alpha, серія 154 для кількісного визначення ФНП- $\alpha$  імуноферментним методом.

Дослідження гепатобілярної системи проводили на ультразвуковому сканері Philips-UA (США) конвексним мультисекторним датчиком 2–5 МГц. Визначали краніокаудальні розміри правої та лівої частки печінки, довжину і ширину жовчного міхура та селезінки. Вираженість стеатозу печінки оцінювали за такими ультразвуковими ознаками: ступінь I — незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь II — помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь III — виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої частки значно порушена або взагалі відсутня.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою пакета статистичних програм SPSS 17.0.

## Результати та обговорення

Методом випадкової вибірки пацієнтів розподілили на дві порівнянні за гендерними та віковими ознаками групи: I — 20 хворих (10 чоловіків, 10 жінок), які отримували препарат Схізандрин® по 1 таблетці тричі на добу після їжі протягом 12 тиж., II — 20 хворих (8 чоловіків, 12 жінок), які отримували препарат Схізандрин® по 2 таблетки тричі на добу після їжі протягом 12 тиж.

**Таблиця 1 — Клінічна характеристика обстежених хворих**

Показник	I група (n = 20)	II група (n = 20)
Середній вік, роки	42,5 ± 11,2	44, 2 ± 10,7
Тривалість захворювання, роки	10,7 ± 1,4	12,8 ± 1,1
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29,9 ± 0,4	32,5 ± 0,6
Окружність талії, см	106,6 ± 1,7	107,6 ± 1,3
Окружність стегон, см	104,3 ± 2,9	108,4 ± 0,8
Індекс талія/стегно	1,01 ± 0,02	0,99 ± 0,01
Артеріальна гіпертензія, n (%)	9 (45)	11 (55)
ЦД 2 типу, n (%)	8 (40)	7 (35)
Ожиріння, n (%)	15 (75)	13 (65)

Було заплановано два контрольні візити (через 1 та 3 міс. від початку лікування).

До початку лікування проаналізували основні клінічні характеристики та показники метаболічних порушень (табл. 1). Суттєвих відмінностей між групами не виявлено. В обох групах спостерігали відхилення показників від норми, які відображують характер розподілу жирової тканини, а саме наявність абдомінального ожиріння. Із супутніх захворювань виявлено компоненти метаболічного синдрому — артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу.

Під час лікування відзначено суттєву динаміку основних клінічних виявів — зникнення або зменшення вираженості симптомів в обох групах хворих (табл. 2).

Практично в усіх хворих спостерігали поліпшення самопочуття, однак у II групі клінічні вияви зникали скоріше в більшій кількості хворих. Наприкінці лікування хворі відзначали підвищення працездатності, поліпшення настрою, відсутність стомлюваності. Толерантність до фізичних навантажень підвищилась у більшості хворих II групи (табл. 2).

Застосування Схізандрину® значно зменшувало клінічні вияви НАСГ, однак ефект мав дозозалежний характер (рис. 1). Суб'єктивні абдомінально-больові, диспептичні й астеничні скарги в пацієнтів II групи регресували в середньому на 7–12 днів раніше, ніж у хворих I групи.

Позитивна динаміка основних клінічних симптомів НАСГ свідчить про більшу ефективність Схізандрину® у дозі 6 таблеток на добу порівняно з дозою 3 таблетки, про що свідчили швидкість досягнення клінічної ремісії, зменшення вираженості провідних клінічних виявів і регрес симптоматики в раніші строки.

Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалася зниженням активності запального процесу в тканині печінки. Прийом Схізандрину® суттєво знижував активність амінотрансфераз та рівень маркерів холестазу у хворих на НАСГ, ефект мав дозозалежний характер (табл. 3). Підвищення активності амінотрансфераз не завжди корелювало з клінічною картиною і загальною тяжкістю стану хворого. У деяких хворих зафіксовано показники, близькі до норми, тоді як до лікування середні значення вмісту амінотрансфераз перевищували норму.

**Таблиця 2 — Динаміка скарг під впливом лікування, n (%)**

Скарга	I група (n = 20)			II група (n = 20)		
	До лікування	Через 1 міс.	Через 3 міс.	До лікування	Через 1 міс.	Через 3 міс.
Тяжкість у правому підребер'ї	18 (90)	11 (55)	4 (20)	17 (85)	5 (25)	1 (5)
Диспептичні явища, зокрема метеоризм	15 (75)	9 (45)	5 (25)	13 (65)	4 (20)	1 (5)
Порушення апетиту	2 (10)	1 (5)	2 (10)	3 (15)	0	0
Гіркота в роті	2 (10)	0	1 (5)	2 (10)	0	0
Нудота	1 (5)	0	0	1 (5)	0	0
Астеничний синдром	19 (95)	11 (55)	5 (25)	20 (100)	4 (20)	1 (5)
Зниження толерантності до фізичних навантажень	12 (60)	7 (35)	3 (15)	11 (55)	4 (20)	0

Через 3 міс. активність амінотрансфераз зменшилася статистично значущо порівняно з вихідними значеннями. Між групами відмінності за активністю аспартатамінотрансферази не виявлено, тоді як активність аланінамінотрансферази була статистично значущо меншою у II групі порівняно з I групою. Концентрації інших ферментів не виходили за межі нормальних значень. Не виявлено статистично значущих відмінностей між режимами лікування Схізандрином® за впливом на вміст загального білірубіну, лужної фосфатази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази. Через місяць від початку лікування і після його завершення середні значення показників пігментного обміну не відрізнялися від вихідних показників.

Проаналізовано вплив різних режимів лікування Схізандрином® на вміст маркерів системного запалення (табл. 4).

Концентрація маркерів системного запалення в сироватці крові хворих обох груп до лікування була статистично значущо підвищеною порівняно з групою конт-

ролю. Через 1 міс. вміст СРП зменшився в обох групах, але не статистично значущо порівняно з вихідним значенням, через 3 міс. цей показник статистично значущо зменшився порівняно з показником до лікування, однак між групами не виявлено статистично значущої різниці.

Вміст ФНП- $\alpha$  у сироватці крові до лікування був статистично значущо більшим в обох групах порівняно з групою контролю, через 1 міс. в обох групах знизився, але не статистично значущо порівняно з показниками до лікування, через 3 міс. рівень ФНП- $\alpha$  у II групі був статистично значущо меншим порівняно з вихідним значенням та показником у I групі.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на початку та наприкінці лікування (через 12 тиж.).

На тлі позитивної динаміки клініко-лабораторних показників виявлено поліпшення ультразвукових характеристик, зокрема тенденцію до нормалізації акустичної щільності та розмірів печінки за рахунок змен-

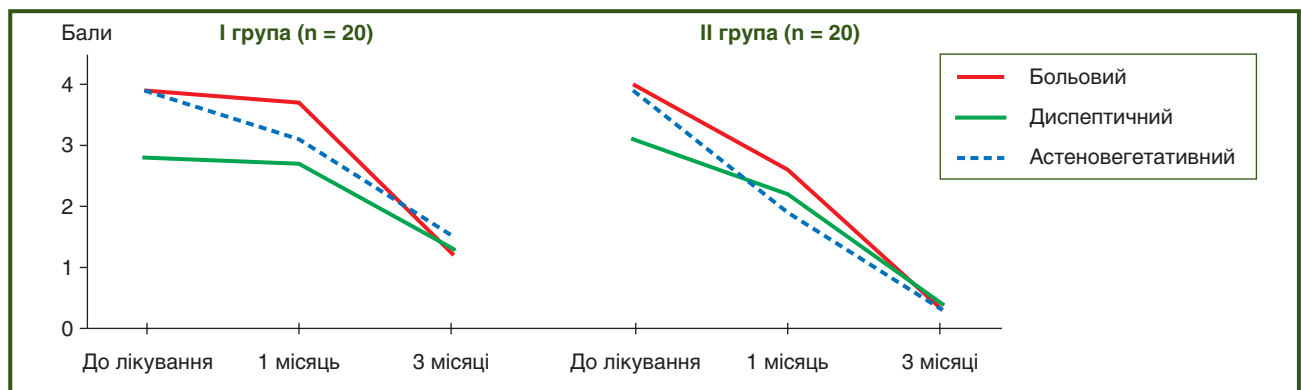


Рисунок 1 — Динаміка основних клінічних синдромів на тлі лікування

Таблиця 3 — Динаміка показників цитолізу і холестазу на тлі лікування

Показник	Контроль-на група (n = 10)	До лікування		Через 1 міс.		Через 3 міс.	
		I група (n = 20)	II група (n = 20)	I група (n = 20)	II група (n = 20)	I група (n = 20)	II група (n = 20)
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	23,4 ± 7,2	46,6 ± 9,5	43,6 ± 11,3	38,9 ± 10,1	32,7 ± 12,1	29,8 ± 9,3*	26,2 ± 10,1*
Аланінамінотрансфераза, Од/л	21,5 ± 6,5	53,2 ± 11,6	56,4 ± 8,5	48,6 ± 9,8	43,8 ± 11,2	32,8 ± 10,2*	24,3 ± 8,1*.#
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,3 ± 2,1	17,1 ± 1,9	18,2 ± 1,5	16,7 ± 1,5	17,3 ± 1,2	17,2 ± 1,2	16,4 ± 2,3
Прямий білірубін, мкмоль/л	5,2 ± 0,7	6,3 ± 0,5	5,1 ± 0,7	5,6 ± 0,8	4,8 ± 0,7	5,1 ± 0,7	4,3 ± 0,6
Непрямий білірубін, мкмоль/л	11,47 ± 0,8	10,8 ± 1,2	11,9 ± 1,2	10,3 ± 0,3	12,2 ± 0,9	10,7 ± 0,9	11,7 ± 0,3
Лужна фосфатаза, нмоль/(с•л)	1587 ± 112	2035 ± 104	2024 ± 106	1830 ± 102	1719 ± 136	1728 ± 119	1786 ± 123
$\gamma$ -глутамілтранспептидаза, Од/л	36,3 ± 4,5	42,1 ± 11,3	39,4 ± 20,3	36,8 ± 15,5	38,1 ± 12,6	37,4 ± 9,3	40,1 ± 7,8

Примітки: \* — різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ); # — різниця щодо значення показника I групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4 — Динаміка вмісту маркерів системного запалення під впливом лікування

Показник	Контрольна група (n = 10)	До лікування		Через 1 міс.		Через 3 міс.	
		I група (n = 20)	II група (n = 20)	I група (n = 20)	II група (n = 20)	I група (n = 20)	II група (n = 20)
СРП, мг/л	2,1 ± 0,3	7,37 ± 1,20	8,3 ± 1,3	6,9 ± 0,7	5,7 ± 2,1	4,8 ± 0,3*	5,0 ± 0,8*
ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	3,71 ± 1,10	10,1 ± 1,7	12,4 ± 1,5	7,3 ± 1,3	8,9 ± 1,6	3,8 ± 0,7*	2,1 ± 1,1*.#

Примітки: \* — різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ); # — різниця щодо значення показника I групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5 — Зміна ступеня стеатозу під впливом лікування, n (%)

Показник		До лікування		Через 3 міс.	
		I група (n = 20)	II група (n = 20)	I група (n = 20)	II група (n = 20)
Стеатоз	I ступеня	3 (15)	4 (20)	16 (80)	17 (85)
	II ступеня	16 (80)	15 (75)	4 (20)	3 (15)
	III ступеня	1 (5)	1 (5)	—	—
Збільшення розмірів печінки		20 (100)	19 (95)	6 (30)	7 (35)

шення ступеня її стеатозу (табл. 5). Якщо на початку лікування у більшості хворих I групи (80 %) відмічався помірний стеатоз II ступеня, то через 3 міс. кількість таких пацієнтів зменшилася в 4 рази і збільшилася кількість осіб із мінімальним ступенем жирової інфільтрації печінки. Схожу картину спостерігали в II групі. Вираженої жирової інфільтрації печінки не зафіксовано в жодного пацієнта обох груп.

Кількість пацієнтів з ознаками збільшення розмірів печінки в обох групах зменшилася втричі після закінчення курсу лікування. Нормальні розміри печінки спостерігали в 14 (70 %) осіб I групи та в 13 (65 %) — II. На тлі терапії виявлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшення краніокаудального розміру правої частки печінки у хворих обох груп порівняно з групою контролю: з  $(16,9 \pm 0,3)$  до  $(12,4 \pm 0,7)$  см ( $p < 0,05$ ) та з  $(16,5 \pm 0,7)$  до  $(13,4 \pm 0,6)$  см відповідно.

Дані щодо динаміки ехосоноскопичних ознак свідчать про потужний ліпотропний та протизапальний ефект Схізандрину®, завдяки якому відбуваються регрес жирової інфільтрації гепатоцитів і зменшення розмірів печінки в раніші строки, ніж при лікуванні в групі порівняння. Проте для максимального відновлення морфологічної і функціональної структури печінкової паренхіми доцільний тривалий прийом препарату (не менше ніж 12 тиж.).

Переносимість препарату Схізандрин® по 1 таблетці тричі на добу 18 (90 %) пацієнтів оцінили як відмінну, 2 (10 %) — як добру. У 2 (10 %) хворих у перших 2 дні лікування відзначено побічні явища у вигляді підсилення дискомфорту в правому підребер'ї та запору, проте вони не мали клінічно значущого характеру, минали самостійно і не потребували додаткових заходів та відміни препарату. У II групі переносимість оцінили як відмінну 19 (95 %) хворих, як добру — 1 (5 %). В 1 (6,7 %) випадку диспептичні скарги посилилися. Явища мали транзиторний характер, минули самостійно, не мали клінічно значущого характеру і не потребували відміни препарату.

## Висновки

Отримані результати засвідчили, що Схізандрин® позитивно впливає на перебіг НАСГ, одного з патологічних виявів НАЖХП. Виявлено статистично значущу перевагу тривалості лікування 12 тиж.

Схізандрин® продемонстрував вищу ефективність та дозозалежний ефект у режимі лікування по 2 таблетки тричі на добу. Прийом препарату протягом 3 міс. сприяв зменшенню інтенсивності, тривалості та частоти основних клінічних виявів (астеновегетативного і абдомінально-больового синдромів).

Показано позитивний вплив Схізандрину® на показники функціональної активності печінки, що підтверджено статистично значущим зниженням активності цитолітичних ферментів. У хворих на НАСГ препарат продемонстрував позитивний вплив на зниження ступеня вираженості стеатозу гепатоцитів. Прийом Схізандрину® сприяв зменшенню розмірів печінки наприкінці 12-го тижня лікування, що підтверджено результатами ультразвукового дослідження.

Для досягнення повної клініко-біохімічної і морфологічної ремісії НАЖХП за наявності НАСГ доцільний прийом Схізандрину® по 2 таблетки тричі на добу не менше ніж 3 міс.

Схізандрин® по 2 таблетки тричі на добу має високий профіль безпечності та переносимості. Низька частота небажаних ефектів дає змогу широко і тривало застосовувати його в клінічній практиці.

Схізандрин® може бути альтернативою для лікування хворих на НАЖХП на стадії НАСГ не лише в стадії активації запального процесу в тканині печінки, а і на етапі підтримувальної терапії для запобігання прогресуванню захворювання.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

**Додаткова інформація.** Статтю опубліковано за підтримки ТОВ ВТФ «Фармаком».

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Фадеєнко Г.Д., Колеснікова О.В.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А.; статистичне опрацювання даних, редагування — Соломенцева Т.А.

## Список літератури

1. Basaranoglu M., Basaranoglu G., Sabuncu T., Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 1166-1172.
2. Bril F., Sninsky J.J., Baca A.M. et al. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101. — P. 644-652.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64. — P. 1388-1402.
4. Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on highrisk groups // *Dig. Liver Dis.* — 2015. — Vol. 47. — P. 997-1006.
5. Luo J., Xu L., Li J., Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease //

*Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 27. — P. 193-199.

6. Mikolasevic I., Milic S., Turk T. Nonalcoholic fatty liver disease — A multisystem disease? // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22(43). — P. 9488-9505. Published online 2016, Nov 21.

7. Nelson J.E., Brunt E.M., Kowdley K.V. Non-alcoholic steatohepatitis clinical research network. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in non-alcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations // *Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 1730-1740.

8. Pinto C.G., Marega M., Carvalho J.A. et al. Physical activity as a protective factor for development of non-alco-

holic fatty liver in men // *Einstein (Sao Paulo).* — 2015. — Vol. 13. — P. 34-40.

9. Townsend S.A., Newsome P.N. Mistakes in nonalcoholic fatty liver disease and how to avoid them // *UEG Education.* — 2017. — Vol. 17. — P. 39-41.

10. Wensveen F.M., Jelencic V., Valentic S. et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance // *Nat. Immunol.* — 2015. — Vol. 16. — P. 376-385.

Вперше надрукована в журналі  
«Сучасна гастроентерологія»,  
№ 1(99), 2018 ■

Фадєєнко Г.Д., Колесникова Е.В., Соломенцева Т.А.

ГУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків, Україна

### Новые возможности лечения неалкогольного стеатогепатита

**Резюме.** *Цель:* оценить эффективность и безопасность диетической добавки Схизандрин®, таблетки по 250 мг (ООО ПТФ «Фармаком») у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). *Материалы и методы.* Обследованы 40 (18 (45 %) мужчин и 22 (55 %) женщины) больных НАСГ в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст —  $43,6 \pm 11,3$  года). Контрольную группу составили 10 здоровых лиц. Клиническое обследование предусматривало оценку антропометрических данных, измерение артериального давления, определение уровня С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в сыворотке крови, а также степени стеатоза печени. Лечение осуществляли препаратом Схизандрин® в течение 12 нед. в разных режимах дозирования: I группа — 20 больных, получавших препарат по 1 таблетке 3 раза в сутки; II группа — 20 больных, получавших препарат по 2 таблетки 3 раза в сутки. *Результаты.* Под влиянием лечения наблюдали существенную динамику основных клинических проявлений — исчезновение или уменьшение симптомов, которые быстрее уменьшались у больных II группы, а также снижение активности воспалительного процесса в ткани печени. Прием Схизандрина® значительно снижал активность аминотрансфераз и содержание маркеров холестаза, эффект также имел дозозависимый характер. В конце 3-го месяца терапии достигнуто снижение уровня высокочувствительного С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в сыворотке крови, более существенные изменения — у больных II группы. Установлено улучшение ультразвуковых характеристик, в частности тенденция к нормализации акустической плотности и размеров печени за счет уменьшения степени ее стеатоза. *Выводы.* Схизандрин® оказывает положительное влияние на течение НАСГ. Препарат продемонстрировал более высокую эффективность и дозозависимый эффект в режиме лечения по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 3 мес. В такой дозировке препарат имеет высокий профиль безопасности и переносимости. Схизандрин® может быть альтернативой для лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии НАСГ не только при активации воспалительного процесса в ткани печени, а и на этапе поддерживающей терапии для предупреждения прогрессирования заболевания. **Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; неалкогольный стеатогепатит; С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , Схизандрин®

трансфераз и содержание маркеров холестаза, эффект также имел дозозависимый характер. В конце 3-го месяца терапии достигнуто снижение уровня высокочувствительного С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в сыворотке крови, более существенные изменения — у больных II группы. Установлено улучшение ультразвуковых характеристик, в частности тенденция к нормализации акустической плотности и размеров печени за счет уменьшения степени ее стеатоза. **Выводы.** Схизандрин® оказывает положительное влияние на течение НАСГ. Препарат продемонстрировал более высокую эффективность и дозозависимый эффект в режиме лечения по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 3 мес. В такой дозировке препарат имеет высокий профиль безопасности и переносимости. Схизандрин® может быть альтернативой для лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии НАСГ не только при активации воспалительного процесса в ткани печени, а и на этапе поддерживающей терапии для предупреждения прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; неалкогольный стеатогепатит; С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , Схизандрин®

G.D. Fadiejenko, O.V. Kolesnikova, T.A. Solomentseva

State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

### New options in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis

**Abstract.** *Background.* The purpose was to evaluate the efficacy and safety of the dietary supplement Schisandrin®, 250 mg tablets (manufacturer Pharmacom Ltd.), in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Materials and methods.* The investigation involved 40 patients (18 (45 %) men and 22 (55 %) women) with NASH aged 25 to 65 years (mean age  $43.6 \pm 11.3$  years). The control group consisted of 10 healthy subjects. Clinical examination included evaluation of anthropometric data, blood pressure, serum levels of C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha, degree of liver steatosis. The treatment was performed using Schisandrin® for 12 weeks in different dosage regimens: I group — 20 patients received Schisandrin® 1 tablet 3 times a day; II group — 20 patients received Schisandrin® 2 tablets 3 times a day. *Results.* As a result of treatment, there was a significant dynamics of the main clinical manifestations — removal or relief of symptoms, more rapid and significant in patients of group II, as well as decreased inflammatory process in the liver tissue. Schisandrin® significantly reduced the increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity and level of cholestasis markers in

patients with NASH, this effect was dose-dependent. By the end of third month of therapy, a decrease in the serum levels of high-sensitive C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha in the examined patients was achieved, more substantial changes were in patients of group II. The improvement of ultrasound characteristics has been revealed, including tendency towards normalization of the liver echodensity and size due to the reduction of steatosis degree. **Conclusions.** It has been demonstrated that Schisandrin® had a positive effect on the NASH course, with higher efficacy and dose-dependent effects in the treatment regimen of 2 tablets 3 times a day for 3 months. This dose proved to be highly safe and well tolerated. Schisandrin® can serve as an alternative in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease at the NASH stage, not only at the stage of inflammatory process activation in the liver tissue, but also at the stage of supportive therapy in order to prevent the disease progression.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; C-reactive protein; tumor necrosis factor alpha; Schisandrin®