



УДК 616.34-002:616.379.64

DOI:

Дорофеев А.Э.<sup>1</sup>, Руденко Н.Н.<sup>2</sup>, Ткач С.М.<sup>3</sup>, Швець О.В.<sup>4</sup>, Чеверда Т.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>3</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

<sup>4</sup> ВГО «Ассоциация диетологов Украины», г. Киев, Украина

## Сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапевтической коррекции

**Резюме. Цель исследования:** изучить влияние трехмесячного приема Схизандрин® на показатели липидного, углеводного обмена, биохимических маркеров повреждения печени, степени ее стеатоза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа.

**Материалы и методы.** Работа носила характер открытого мультицентрового сравнительного рандомизированного постмаркетингового исследования и проводилась согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, а также протоколам и руководствам Украинской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению НАЖБП. Под нашим наблюдением находились 60 больных с НАЖБП, развившейся на фоне СД 2 типа. Больные были рандомизированы на две группы. Первая группа (30 человек) на протяжении 12 недель принимала Схизандрин® в таблетках по 250 мг 3 раза в день, вторая (30 человек) — силимарин по 90 мг 3 раза в день. В качестве сахароснижающего препарата использовали метформин в средней дозе 2 г/сутки, разделенной на 3 приема. **Результаты.** Применение лигнанов китайского лимонника (Схизандрин®) является новым эффективным и безопасным методом лечения НАЖБП в стадии неалкогольным стеатогепатитом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Его использование способствовало достоверному улучшению общего самочувствия таких пациентов, что может свидетельствовать о повышении качества жизни больных. Комбинированная 12-недельная терапия больных СД 2 типа и неалкогольного стеатогепатита с применением Схизандрин® была более эффективной, чем использование в комбинированном лечении высоких доз силимарина. Применение Схизандрин® способствовало стабилизации клеточных мембран гепатоцитов, что выражалось в достоверном уменьшении цитолиза по уровням аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы. Это сочеталось со снижением уровня HbA1c, а также приводило к уменьшению выраженности стеатоза печени с S2 до S0–S1. **Выводы.** Полученные результаты позволяют рекомендовать Схизандрин® в комплексной терапии пациентов с СД 2 типа в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; неалкогольная жировая болезнь печени; неалкогольный стеатогепатит; метаболический синдром; лечение; Схизандрин®

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Дорофеев Андрей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

For correspondence: Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

## Введение

Несмотря на значительные успехи медицины в борьбе с неинфекционными заболеваниями, в начале третьего тысячелетия нам не удастся победить глобальную эпидемию сахарного диабета (СД). Так, за последние 30 лет число заболевших увеличилось вчетверо, а диабет вышел на 9 место среди причин смерти. Следует отметить, что более чем у 90 % пациентов обнаруживается СД 2 типа [1]. Причиной такого роста является огромное количество больных с ожирением и сопутствующим метаболическим синдромом, причем их число увеличивается не только в развитых, но и развивающихся странах [1, 2]. По данным ВОЗ, в Европе у трети детей избыточная масса тела/ожирение. Среди европейских взрослых 30–70 % имеют избыточную массу тела, а 10–30 % страдают ожирением. Наша страна не является исключением: более чем 60 % взрослого населения Украины имеют избыточную массу тела или ожирение.

Сахарный диабет сопровождается развитием множества осложнений. Кроме хорошо известных сердечно-сосудистых осложнений он вызывает и такую патологию, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время НАЖБП выходит на первое место среди всех заболеваний печени. Ее распространенность варьирует от 13,5 % в странах Африки до 31,8 % на Ближнем Востоке, в среднем в мировой популяции составляет 25 % [3]. В Европе распространенность этой патологии 23,7 % [4, 5]. В США насчитывается более 64 миллионов больных НАЖБП, лечение которых ежегодно обходится в 103 миллиарда долларов [6]. НАЖБП может быть представлена стеатозом печени (накопление в гепатоцитах более 5 % жира), стеатогепатитом (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ, — присоединение лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов с возможным развитием перипеллюлярного фиброза) и у многих пациентов приводит к развитию цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Считается, что около 10–12 % случаев ГЦК в западных странах связаны с НАЖБП, причем у 40–48 % больных она развивается без предшествующего цирроза печени [7]. Одной из ведущих причин развития НАЖБП является СД. В метаанализе 80 исследований, включавших почти 50 тысяч больных с СД 2 типа, показано, что у 55,5 % пациентов имеется НАЖБП, причем в Европе доля таких больных достигает 68 % [4, 5]. Также следует отметить, что даже при отсутствии избыточной массы тела у больных с СД чаще выявляется НАЖБП. Из особенностей течения НАЖБП у больных с СД следует отметить развитие гепатита и фиброза на фоне нормального уровня печеночных ферментов и ускоренное развитие сердечно-сосудистых осложнений [6]. В свою очередь, у пациентов с НАЖБП чаще развивается СД 2 типа [4, 5].

Лечение НАЖБП может предотвратить развитие таких осложнений, как цирроз печени и ГЦК, а также снизить летальность у этих больных. К сожалению, в настоящее время практически отсутствуют эффективные методы лечения уже развившихся осложнений

НАЖБП, поэтому основное внимание уделяется лечению стеатоза и стеатогепатита [4, 5]. У больных с избыточной массой тела в первую очередь следует прибегать к таким немедикаментозным воздействиям, как соблюдение средиземноморской диеты и регулярные физические нагрузки, а при отсутствии эффекта — даже к бариатрической хирургии [8]. Перспективно воздействие на состав кишечной микробиоты с целью лечения ожирения, метаболического синдрома и НАЖБП [9]. Кишечная микробиота непосредственно участвует в развитии ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа. Изменения состава кишечной микробиоты влияют на метаболизм человека посредством нарушения кишечного барьера и эндотоксемии. Липополисахариды, продуцируемые в кишечнике при лизисе грамотрицательных бактерий, активируют провоспалительные цитокины, которые приводят к развитию инсулинорезистентности [10]. У больных с нарушением микробиоценоза кишечника наблюдается усугубление морфологических изменений структуры печени в виде дистрофии гепатоцитов, выраженности фиброза, активизации моноклеаров синусоидов, нарушения процессов синтеза и тока желчи. Бактериальные токсины патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника вызывают сенситизацию жировой печени к воздействию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1, -6, -8, что приводит к некрозу гепатоцитов и фиброзу [11].

У больных с СД показано позитивное воздействие на течение НАЖБП такого препарата, как пиоглитазон, в то же время широко применяющийся для лечения СД 2 типа метформин достоверного влияния на течение НАЖБП не оказывает [12]. Официально рекомендованная медикаментозная терапия НАЖБП в настоящее время ограничивается применением пиоглитазона и витамина E, хотя отмечается, что целый ряд новых препаратов проходит 2–3 фазу рандомизированных клинических исследований (РКИ) [13]. Согласно метаанализу более 100 РКИ, несколько десятков препаратов с различным механизмом действия применялись для лечения НАЖБП и показали позитивный эффект, однако рекомендуется более углубленное изучение медикаментозного лечения с учетом его воздействия на патогенез заболевания [14].

Во всем мире пристальное внимание уделяется поиску новых способов терапевтической коррекции НАЖБП, и он активно продолжается. Отмечается благоприятное воздействие растительных компонентов на воспаление, перекисидацию липидов, толерантность к глюкозе и уровень липопротеинов, т.е. факторы, приводящие к повреждению печени [15, 16]. Одним из таких лекарственных растений, тысячелетиями успешно применяющихся в традиционной китайской медицине, является лимонник китайский (*Schisandra chinensis*). Доклинические исследования препаратов из *Schisandra chinensis* выявили их противовоспалительное и антиоксидантное действие, влияние на клеточную мембрану и митохондрии гепатоцитов, замедление прогрессирования воспаления и предупреждение развития фиброза печени. *Schisandra chinensis* обладает

также иммуностимулирующим, антибактериальным, противовирусным, противоопухолевым, антистрессовым и антиишемическим действием. К биологически активным компонентам лимонника относятся лигнаны, тритерпены, фенольные кислоты, флавоноиды, эфирные масла и полисахариды, причем ведущее значение имеют лигнаны [17]. В состав этих лигнанов входят: schisandrin A, schisandrin B, schisantherin A, schisantherin B, schisanhenol, deoxyschisandrin и gomisin A [18]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано позитивное влияние лигнанов лимонника на углеводный и липидный метаболизм, их антивозрастное, противовоспалительное и антибактериальное действие, а при экспериментальном СД — способность предотвращать развитие нефропатии [17, 19]. Много исследований было посвящено изучению влияния лигнанов лимонника китайского на течение НАЖБП. Показано, что у экспериментальных животных эти лигнаны предотвращают накопление излишнего жира в гепатоцитах и развитие стеатогепатита [20–22]. В то же время клинических исследований лигнанов лимонника у больных НАЖБП и СД явно недостаточно, хотя отмечается перспективность этого направления [23]. В доступной нам литературе найдено одно клиническое исследование препарата (Схизандрин®, производство ООО ПТФ «Фармаком», г. Харьков, Украина) на основе лигнанов китайского лимонника у больных с НАСГ. Его прием на протяжении 3 месяцев по 1–2 таблетки 3 раза в сутки способствовал уменьшению интенсивности, длительности и частоты основных клинических проявлений (астеновегетативного и абдоминального болевого синдромов), продемонстрировал положительное влияние на показатели функциональной активности печени, что подтверждено статистически значимым снижением активности цитолитических ферментов. Схизандрин® угнетает продукцию ФНО- $\alpha$  активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, способствует выведению из клеток свободных радикалов. У пациентов с НАСГ применение Схизандрина® оказало позитивное влияние на снижение выраженности стеатоза гепатоцитов. Продемонстрировано статистически значимое снижение содержания маркеров системного воспаления — С-реактивного протеина и ФНО- $\alpha$  под влиянием 3-месячного курса приема препарата [24]. Следует подчеркнуть, что ФНО- $\alpha$  — провоспалительный цитокин, который синтезируется в висцеральной жировой ткани, вызывая местную, а затем и системную инсулинорезистентность. ФНО- $\alpha$  оказывает плеiotропное действие, стимулируя воспаление, апоптоз, и играет ключевую роль в прогрессировании НАСГ. Базируясь на значительном количестве литературных данных относительно исследования роли ФНО- $\alpha$  в развитии и прогрессировании стеатоза печени, эксперты допускают, что лекарственные препараты, блокирующие эффекты ФНО- $\alpha$ , могут быть потенциально полезными для лечения НАЖБП. Схизандрин® угнетает окислительный стресс, вызванный нарушением функции митохондрий, что предотвращает некроз и апоптоз гепатоцитов. Препарат тормозит апоптоз гепатоцитов, стимулированный

ФНО- $\alpha$  и цитотоксичными Т-клетками, что предотвращает повреждение ядра и ДНК гепатоцитов [24]. Обращается внимание на способность Схизандрина® снижать индекс НОМА-IR и предотвращать формирование более тяжелых стадий фиброза печени у пациентов с НАЖБП [25].

Как видно из приведенных данных, применение лигнанов китайского лимонника является перспективным у больных НАЖБП на фоне СД 2 типа. В нашей стране лигнаны лимонника китайского зарегистрированы в качестве диетической добавки Схизандрин®, таблетки по 250 мг, содержание действующего вещества схизандрин в одной таблетке — 25 мг (производство ООО ПТФ «Фармаком», г. Харьков, Украина).

**Цель исследования:** изучить влияние трехмесячного приема Схизандрина® на показатели липидного, углеводного обмена, биохимических маркеров повреждения печени, степени ее стеатоза у больных с НАЖБП на фоне СД 2 типа.

## Материалы и методы

Данная научная работа носила характер открытого мультицентрового сравнительного рандомизированного постмаркетингового исследования и проводилась согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, а также протоколам и руководствам Украинской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению НАЖБП. Исследование проходило на базе кафедры терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика и Научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей г. Киева.

Под нашим наблюдением находились 60 больных с НАЖБП, развившейся на фоне СД 2 типа. Критериями включения были: возраст пациентов от 18 до 65 лет; сахарный диабет 2 типа на протяжении 5 лет (диагностика диабета проводилась по критериям 2016 г. American Diabetes Association [26]), неалкогольная жировая болезнь печени, стадия стеатогепатита. Диагноз НАЖБП выставлялся на основании мультимодального сонографического исследования печени, включавшего обычную эхографию, доплерографию, сдвиговолновую эластографию и стеатометрию печени, проводившуюся на аппарате Soneus P7 фирмы Ultrasign. При диагностике НАЖБП выявляли степень стеатоза, гепатомегалию, цитолитический синдром (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) по сравнению с аспартатаминотрансферазой (АсАТ)), что свидетельствовало о наличии неалкогольного стеатогепатита. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании и соблюдение его процедур.

В исследование не включали больных с декомпенсированным СД, лиц с хроническими вирусными гепатитами, ассоциированными с HBV-, HCV-, HDV-инфекциями, аутоиммунными и/или медикаментоз-

ними гепатитами, анамнестически виявленим зловживанням алкоголем і прийомом гепатотоксичних препаратів.

Дослідження включало 5 візитів пацієнтів. В час скринингового візиту оцінювали критерії включення і виключення, проводили оцінку супутньої терапії, забор аналізів і мультимодальне УЗД.

В час візиту рандомізації пацієнти отримували досліджувану препарат і рекомендації по дієті, застосуванню сахароснижуючих лікарських засобів. На 4 і 8 тижні проводились проміжні контрольні візити, в час яких оцінювали клінічний стан хворих, ефективність і безпеку терапії.

На 12 тижні проводився фінальний оціночний візит, в час якого оцінювали ефективність лікування, проводили повторний забор аналізів і повторне УЗД, оцінювали наявність побічних ефектів терапії.

Степень стеатоза (S1–S3) визначали по коефіцієнту затухання (КЗ) ультразвукової хвилі САР. У всіх хворих оцінювалась симптоматика: загальне самопочуття і диспепсія (по 10-сантиметрової візуально-аналогової шкалі — ВАШ). З біохімічних досліджень визначались рівні трансаминази, гамма-глутамилтранспептидази (ГГТ), HbA1c, билирубін, холестерин, тригліцеридів (ТГ).

Хворі були рандомізовані на дві порівнювані групи (табл. 1). Рандомізація проходила 1 : 1: кожен непарний пацієнт був рандомізований в першу групу, кожен парний — в другу. Перша

група (30 осіб) протягом 12 тижнів приймала Схизандрин® в таблетках по 250 мг (1 табл.) 3 рази в день, друга (30 осіб) — силімарин по 90 мг 3 рази в день. Через 12 тижнів після початку лікування повторно оцінювались клінічні, біохімічні і сонографічні показники. Всім хворим було рекомендовано дотримуватися дієти з обмеженням калорій, тваринних жирів, простих вуглеводів. В якості сахароснижуючого препарату використовувався метформин в середній дозі 2 г/сутки, розділеної на 3 приєми. Вибір метформину пов'язаний з тим, що він, як уже згадувалось вище, достовірно не впливає на перебіг НАЖБП.

## Результати і обговорення

Як видно з наведених в табл. 1 даних, включених в дослідження пацієнтів відзначалась субкомпенсація СД 2 типу. Також у них виявлялась надмірна маса тіла/ожиріння. В обох групах незначительно переобладали жінки. Клінічно у хворих відзначались помірно виражений диспептичний синдром і погіршення загального самопочуття. У всіх пацієнтів присутствовали сонографічні ознаки НАЖБП: гепатомегалія, помірне зниження швидкості портального кровотоку, достатньо виражений стеатоз (в середньому S2). У 11 хворих (37 %) першої групи і 9 (30 %) другої відзначалась помірна цитоліз, проявлявся незначительним підвищенням трансаминаз (переважно АлАТ), підвищенням ГГТ, при цьому рівень билирубину у більшості пацієнтів залишався в межах норми. Крім того, у обстежених хворих виявляли гіперхолестеринемію і гіпертригліцеридемію.

Таблиця 1 — Исходная характеристика групп больных

Показатели	Группы обследованных	
	1 (n = 30)	2 (n = 30)
Возраст (лет)	54,1 ± 1,9	50,3 ± 1,7
Пол (м/ж)	14/16	13/17
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,7 ± 0,8	29,2 ± 0,9
Общее самочувствие по ВАШ (см)	4,1 ± 0,5	4,4 ± 0,5
Выраженность диспепсии по ВАШ (см)	4,3 ± 1,1	4,5 ± 1,2
КЗ (дБ/см)	2,86 ± 0,24	2,91 ± 0,28
HbA1c (%)	7,96 ± 0,27	8,17 ± 0,32
АлАТ (Ед/л)	57,9 ± 4,4	54,2 ± 4,1
АсАТ (Ед/л)	46,2 ± 4,0	43,8 ± 4,6
Билирубин общий (ммоль/л)	17,5 ± 0,8	15,3 ± 0,9
Билирубин прямой (ммоль/л)	4,6 ± 0,4	3,6 ± 0,5
Холестерин (ммоль/л)	6,8 ± 0,7	6,6 ± 0,6
ТГ (ммоль/л)	3,3 ± 0,4	3,2 ± 0,3
ГГТ (Ед/л)	48,2 ± 4,4	46,9 ± 4,9

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.



Таким образом, у пациентов обнаруживались признаки метаболического синдрома.

Через 12 недель после начала лечения у больных первой группы отмечалось снижение ИМТ на 6,4 % по сравнению с исходными показателями ( $p > 0,05$ ), общее самочувствие по ВАШ улучшилось на 43,9 % ( $p = 0,04$ ), а выраженность диспептических явлений уменьшилась на 11,6 % ( $p > 0,05$ ).

Уровень HbA1c снизился на 9,4 % от исходного ( $p = 0,05$ ), уровень АлАТ — на 32,1 % ( $p = 0,003$ ), а АсАТ — на 11,6 % ( $p > 0,05$ ), отмечено достоверное снижение уровня ГГТ. Это может свидетельствовать о достоверном протективном действии Схизандрина® на клеточную мембрану гепатоцитов у пациентов с СД 2 типа и НАСГ. Возможно, стабилизация клеточной мембраны не только способствовала минимизации синдрома цитолиза, но и улучшала метаболизацию глюкозы клеткой, о чем свидетельствует снижение уровня HbA1c.

При этом у пациентов первой группы уровень общего холестерина снизился на 13,2 % ( $p > 0,05$ ), триглицериды — на 15,2 % ( $p > 0,05$ ). Уровень билирубина достоверно не изменялся ( $p > 0,05$ ).

При сонографическом исследовании отмечалось достоверное уменьшение размеров печени на 19 % и повышение максимальной скорости кровотока в воротной вене на 8 % ( $p > 0,05$ ). Кроме того, отмечалось достоверное снижение выраженности стеатоза печени (в среднем до S0–S1): КЗ снизился по сравнению с исходным на 30,4 % ( $p = 0,01$ ).

У пациентов второй группы отмечалось достоверное снижение уровня АлАТ на 23,4 % ( $p = 0,034$ ). В меньшей степени, чем в первой группе, уменьшился ИМТ — на 2,4 %, общее самочувствие по ВАШ улуч-

шилось на 15,9 %, а проявления диспепсии уменьшились на 8,9 % ( $p > 0,05$ ). При стеатометрии отмечалось снижение стеатоза печени на 12,4 % ( $p > 0,05$ ). Портальный кровоток, показатели углеводного и липидного обмена, билирубин в этой группе не претерпели существенных изменений ( $p > 0,05$ ).

Как видно из полученных нами данных, 12-недельное применение Схизандрина® привело к клиническому улучшению, проявившемуся в первую очередь достоверным улучшением общего самочувствия (более чем на 40 % по ВАШ), что подтверждает хорошо известное общеукрепляющее действие лимонника китайского [27]. Менее выраженным оказалось уменьшение диспептических явлений (чуть более 10 %), что может быть связано с их умеренной выраженностью при НАЖБП. Несомненно, позитивным следует считать влияние Схизандрина® на снижение массы тела, не зависящее, вероятно, от соблюдения диеты: 6,4 % — в первой группе и всего 2,4 % — во второй. В экспериментальных работах показано уменьшение накопления жира в адипоцитах на фоне приема лимонника китайского [17].

Не менее важны позитивные метаболические эффекты Схизандрина®. При сахарном диабете в первую очередь это сахароснижающее действие, проявившееся в достоверном уменьшении уровня HbA1c почти на 10 %. В эксперименте показаны различные механизмы такого действия — от уменьшения кишечного всасывания и почечной реабсорбции глюкозы до снижения инсулинорезистентности периферических тканей [17]. Также нами отмечено снижение общего холестерина и триглицеридов более чем на 13 и 15 %. Отмечается, что в эксперименте при НАЖБП лимонник китайский улучшает метаболизм липидов [17].

**Таблица 2 — Динамика некоторых показателей через 12 недель лечения**

Показатели	Группы обследованных			
	1 (Схизандрин®) n = 30		2 (силлимарин) n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,7 ± 0,8	27,8 ± 0,9	29,2 ± 0,9	28,5 ± 1,0
Общее самочувствие по ВАШ (см)	4,1 ± 0,5	5,9 ± 0,7*	4,4 ± 0,5	5,1 ± 0,6
Выраженность диспепсии по ВАШ (см)	4,3 ± 1,1	3,8 ± 1,0	4,5 ± 1,2	4,1 ± 1,2
КЗ (дВ/см)	2,86 ± 0,24	1,99 ± 0,22*	2,91 ± 0,28	2,55 ± 0,21
HbA1c (%)	7,96 ± 0,27	7,21 ± 0,26*	8,17 ± 0,32	7,97 ± 0,28
АлАТ (Ед/л)	57,9 ± 4,4	39,3 ± 4,1*	54,2 ± 4,1	41,5 ± 4,2*
АсАТ (Ед/л)	46,2 ± 4,0	40,8 ± 4,0	43,8 ± 4,6	41,2 ± 4,1
Билирубин общий (ммоль/л)	17,5 ± 0,8	15,2 ± 0,8	15,3 ± 0,9	14,9 ± 0,9
Холестерин (ммоль/л)	6,8 ± 0,7	5,9 ± 0,6	6,6 ± 0,6	6,4 ± 0,7
ТГ (ммоль/л)	3,3 ± 0,4	2,8 ± 0,3	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,3
ГГТ (Ед/л)	48,2 ± 4,4	38,3 ± 3,8*	46,9 ± 4,9	41,2 ± 4,2

**Примечание.** \* — Достоверные отличия между группами пациентов до и после терапии ( $p < 0,05$ ).

Благодаря такому позитивному воздействию Схизандрина® нами найдена возможность устранения цитолитического синдрома, что проявилось в нормализации уровня трансаминаз. Сонография печени также показала значительное улучшение: нормализация размеров печени, увеличение портального кровотока, а также достоверное уменьшение степени стеатоза с исходного S2 до S0–S1.

Помимо уже упомянутых выше механизмов позитивного воздействия лигнанов китайского лимонника на течение НАЖБП, таких как снижение массы тела, выраженности гликемии, уровней холестерина и триглицеридов, возможной причиной улучшения может быть и изменение кишечного микробиома. Как было показано ранее, наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке характерно для отечественной популяции больных НАЖБП, а устранение СИБР способствует позитивной динамике заболевания [28]. Известно, что лигнаны китайского лимонника обладают антибактериальным эффектом и являются потенциальными нормализаторами кишечной микрофлоры [17]. В группе сравнения применение силимарина привело к достоверному снижению только уровня АлАТ. Изменение массы тела, общего самочувствия, углеводного и липидного обмена, степень стеатоза печени практически не претерпели изменений по сравнению с исходными показателями.

При оценке безопасности Схизандрина® исследовали побочные эффекты и реакции, связанные с использованием исследуемого препарата. При 12-недельном приеме Схизандрина® они не зафиксированы ни у одного больного. Кроме того, отмечена хорошая переносимость исследуемого препарата всеми пациентами. Это свидетельствует о высокой безопасности длительного применения Схизандрина® у пациентов с СД 2 типа, ассоциированным с НАСГ.

## Выводы

1. Применение лигнанов китайского лимонника в виде диетической добавки Схизандрин® является новым эффективным и безопасным методом лечения НАЖБП в стадии неалкогольного стеатогепатита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

2. Применение Схизандрина® по 1 таблетке (250 мг) три раза в день на протяжении 12 недель у больных СД 2 типа с НАЖБП привело к достоверному улучшению общего самочувствия таких пациентов, что может свидетельствовать о повышении качества жизни этих больных.

3. Комбинированная 12-недельная терапия больных СД 2 типа и НАСГ с применением Схизандрина® была более эффективной, чем использование в комбинированном лечении высоких доз силимарина.

4. Использование Схизандрина® способствовало стабилизации клеточных мембран гепатоцитов, что выражалось в достоверном уменьшении цитолиза по уровням АлАТ, ГГТ. Это сочеталось со снижением показателей HbA1c, что, возможно, свидетельствует о повышении чувствительности к инсулину и улучшении метаболизма глюкозы.

5. Назначение Схизандрина® в течение 12 недель приводило к уменьшению выраженности стеатоза печени с S2 до S0–S1, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии пациентов с СД 2 типа в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat. Rev. Endocrinol.* 2018 Feb. 14(2). 88–98.
- Ibrahim M., Tuomilehto J., Aschner P. et al. *Global status of diabetes prevention and prospects for action: A consensus statement. Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018 Sep. 34(6). e3021
- Araújo A.R., Rosso N., Bedogni G. et al. *Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. Liver Int.* 2018 Feb. 38(Suppl. 1). 47–51.
- Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L. et al. *The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. J. Hepatol.* 2019 Jul 4. [Epub ahead of print].
- Younossi Z.M. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Global Public Health Perspective. J. Hepatol.* 2019 Mar. 70(3). 531–544.
- Iqbal U., Perumpail B.J., Akhtar D. et al. *The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Medicines (Basel).* 2019 Mar 18. 6(1). pii: E41.
- Wong S.W., Ting Y.W., Chan W.K. *Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. JGH Open.* 2018 Jul 17. 2(5). 235–241.
- Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. *Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. Metabolism.* 2019 Mar. 92. 82–97.
- Han R., Ma J., Li H. *Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota. Front. Med.* 2018 Dec. 12(6). 645–657.
- Ларин А.С., Ткач С.М. *Патогенетическая роль кишечного дисбиоза в развитии ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Здоров'я України.* 2016. 20(40). 20–21.
- Mohamed J., Nazratun Nafizah A.H. et al. *Mechanisms of diabetes-induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation. Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2016. 16(2). 132–141.
- Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology.* 2018 Jan. 67(1). 328–357.
- Ogawa Y., Yoneda M., Kobayashi T. et al. *Present and emerging pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis in adults. Expert. Opin. Pharmacother.* 2019 Jan. 20(1). 69–82.
- Sridharan K., Sivaramakrishnan G., Sequeira R.P., Elamin A. *Pharmacological interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. Postgrad. Med. J.* 2018 Oct. 94(1116). 556–565.
- Bagherniya M., Nobili V., Blesso C.N., Sahebkar A. *Medicinal plants and bioactive natural compounds in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A clinical review. Pharmacol. Res.* 2018 Apr. 130. 213–240.
- Liu Q., Zhu L., Cheng C. et al. *Natural Active Compounds from Plant Food and Chinese Herbal Medicine for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr. Pharm. Des.* 2017. 23(34). 5136–5162.

17. Nowak A., Zakłós-Szyda M., Blasiak J. et al. Potential of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. in Human Health and Nutrition: A Review of Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Nutrients*. 2019 Feb 4. 11(2). pii: E333.
18. Szopa A., Ekiert R., Ekiert H. Current knowledge of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. (Chinese magnolia vine) as a medicinal plant species: a review on the bioactive components, pharmacological properties, analytical and biotechnological studies. *Phytochem. Rev.* 2017. 16(2). 195-218.
19. Mou Z., Feng Z., Xu Z. et al. Schisandrin B alleviates diabetic nephropathy through suppressing excessive inflammation and oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019 Jan 1. 508(1). 243-249.
20. Jang M.K., Nam J.S., Kim J.H. et al. *Schisandra chinensis* extract ameliorates nonalcoholic fatty liver via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *J. Ethnopharmacol.* 2016 Jun 5. 185. 96-104.
21. Hong M., Zhang Y., Li S. et al. A Network Pharmacology-Based Study on the Hepatoprotective Effect of *Fructus Schisandrae*. *Molecules*. 2017 Sep 28. 22(10).
22. Jeong M.J., Kim S.R., Jung U.J. Schisandrin A supplementation improves nonalcoholic fatty liver disease in mice fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Nutr. Res.* 2019 Apr. 64. 64-71.
23. Leong P.K., Ko K.M. Schisandrin B: A Double-Edged Sword in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. 2016. 6171658.
24. Фадєєнко Г.Д., Колеснікова О.В., Соломенцева Т.А. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. 99(1). 53-60.
25. Колеснікова О.В. Погляд на фіброз печінки у світлі розуміння сучасних механізмів його розвитку. *Гастроентерологія*. 2019. 53(2). 67-76.
26. Chamberlain J.J., Rhinehart A.S., Shaefer C.F. Jr, Neuman A. *Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes*. *Ann. Intern. Med.* 2016 Apr 19. 164(8). 542-52.
27. Sowndhararajan K., Deepa P., Kim M. et al. An overview of neuroprotective and cognitive enhancement properties of lignans from *Schisandra chinensis*. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jan. 97. 958-968.
28. Tkach S., Gubska O., Cheverda T. The efficacy of eradication of small intestinal bacterial overgrowth in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *EUREKA: health sciences*. 2017. 4. 34-41.
29. Andrade P., Rodrigues S., Rodrigues-Pinto E. et al. Diagnostic Accuracy of Controlled Attenuation Parameter for Detecting Hepatic Steatosis in Patients with Chronic Liver Disease. *GE Port. J. Gastroenterol.* 2017 Jul. 24(4). 161-168.
30. Jiang W., Huang S., Teng H. et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Aug 23. 8(8). e021787.
31. Xie L.T., Yan C.H., Zhao Q.Y. et al. Quantitative and non-invasive assessment of chronic liver diseases using two-dimensional shear wave elastography. *World J. Gastroenterol.* 2018 Mar 7. 24(9). 957-970.
32. Yao H., Qiao Y.J., Zhao Y.L. et al. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016 Aug 14. 22(30). 6890-905.

Получено/Received 12.09.2019

Рецензировано/Revised 28.09.2019

Принято в печать/Accepted 03.10.2019 ■

Дорофеев А.Е.<sup>1</sup>, Руденко М.М.<sup>2</sup>, Ткач С.М.<sup>3</sup>, Швець О.В.<sup>4</sup>, Чеверда Т.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

<sup>4</sup> ВГО «Асоціація дієтологів України», м. Київ, Україна

### Цукровий діабет 2 типу й неалкогольна жирова хвороба печінки: нові можливості терапевтичної корекції

**Резюме.** *Мета дослідження:* вивчити вплив тримісячного прийому Схізандрину® на показники ліпідного, вуглеводного обміну, біохімічних маркерів ушкодження печінки, ступеня її стеатозу у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на фоні цукрового діабету (ЦД) 2 типу. *Матеріали та методи.* Робота мала характер відкритого мультицентрового порівняльного рандомізованого постмаркетингового дослідження й проводилася згідно з клінічними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, Європейської асоціації із вивчення цукрового діабету і Європейської асоціації із вивчення ожиріння з діагностики й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, а також протоколами й керівництвами Української гастроентерологічної асоціації з діагностики й лікування НАЖХП. Під нашим спостереженням були 60 хворих із НАЖХП, що розвинулася на фоні ЦД 2 типу. Хворі були рандомізовані на дві групи. Перша група (30 осіб) упродовж 12 тижнів приймала Схізандрин® у таблетках по 250 мг 3 рази на день, друга (30 осіб) — силімарин по 90 мг 3 рази на день. Як цукрознижуючий препарат використовували метформін у середній дозі 2 г/добу, розділений на 3 прийоми. *Результати.* Застосу-

вання лігнанів китайського лимоннику (Схізандрин®) є новим ефективним і безпечним методом лікування НАЖХП у стадії неалкогольного стеатогепатиту в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Його використання сприяло вірогідному поліпшенню загального самопочуття таких пацієнтів, що може свідчити про підвищення якості життя хворих. Комбінована 12-тижнева терапія хворих на ЦД 2 типу й неалкогольний стеатогепатит із застосуванням Схізандрину® була більш ефективною, ніж використання в комбінованому лікуванні високих доз силімарину. Застосування Схізандрину® сприяло стабілізації клітинних мембран гепатоцитів, що виражалось у вірогідному зменшенні цитолізу за рівнями аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази. Це поєднувалось із зниженням рівня HbA1c, а також сприяло зменшенню вираженості стеатозу печінки із S2 до S0–S1. **Висновки.** Отримані результати дозволяють рекомендувати Схізандрин® у комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2 типу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу; неалкогольна жирова хвороба печінки; неалкогольний стеатогепатит; метаболічний синдром; лікування; Схізандрин®

A.E. Dorofeyev<sup>1</sup>, N.N. Rudenko<sup>2</sup>, S.M. Tkach<sup>3</sup>, O.V. Shvets<sup>4</sup>, T.L. Cheverda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup> All-Ukrainian Public Organization "Association of Dietitians of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: new opportunities for therapeutic correction

**Abstract. Background.** The purpose of the study was to investigate the effect of a three-month intake of Schisandrin® on lipid and carbohydrate metabolism, biochemical markers of liver damage, the degree of steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The work was done as an open-label multicenter comparative randomized post-marketing study and was carried out in accordance with the clinical recommendations of the European Association for the Study of the Liver, the European Association for the Study of Diabetes and the European Association for the Study of Obesity on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease, as well as the protocols and guidelines of the Ukrainian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of NAFLD. Under our supervision, there were 60 patients with NAFLD developed against the background of type 2 diabetes mellitus. Patients were randomized into two groups. The first one (30 people) received Schisandrin® in tablets of 250 mg 3 times a day for 12 weeks, the second one (30 people) took silymarin 90 mg 3 times a day. As a hypoglycemic drug, metformin was used in an average dose of 2 g/day divided into 3 doses. **Results.**

The use of Chinese magnolia vine lignans (Schisandrin®) is a new effective and safe method for treating NAFLD at the stage of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. Its use contributed to a significant improvement in the overall well-being of these patients, which may reflect an increase in the quality of their life. The combined 12-week Schisandrin® therapy of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis was more effective than the use of high doses of silymarin in the combined treatment. Schisandrin® contributed to the stabilization of hepatocyte cell membranes, which was expressed in a significant decrease in cytolysis by the level of alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase. This was combined with a reduced level of HbA1c, and also led to a decrease in the severity of hepatic steatosis from S2 to S0-S1. **Conclusions.** Results of our study allow us to recommend Schisandrin® in the comprehensive treatment of patients with type 2 diabetes mellitus associated with non-alcoholic steatohepatitis.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; metabolic syndrome; treatment; Schisandrin®