



О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.А. Сытник  
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой  
НАМН Украины», Харьков

## Влияние «Бициклола» на динамику цитолитического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени

**Цель** — изучение влияния «Бициклола» на динамику цитолитического синдрома у больных НАЖБП в составе комплексной терапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 52 пациента, в том числе 14 мужчин и 38 женщин, в возрасте 30—55 лет (средний возраст  $(47,6 \pm 11,2)$  года) с впервые установленным диагнозом НАЖБП. В первую группу вошли 20 пациентов с НАЖБП, которые получали базовую терапию препаратами УДХК и метформин, во вторую — 32 пациента с НАЖБП, которые в дополнение к базовой терапии получали «Бициклол» в дозе 150 мг/сутки. Продолжительность терапии — 12 недель.

**Результаты.** Применение «Бициклола» на протяжении 12 недель как дополнение к базовой терапии у пациентов с НАЖБП и синдромом цитолиза сопровождалось статистически значимым снижением активности трансаминаз крови.

**Выводы.** Выявленная позитивная динамика исследуемых биохимических маркеров позволяет сделать вывод об улучшении функционального состояния печени у пациентов этой категории, которое, вероятно, обусловлено гепатопротективными свойствами исследуемого препарата.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, цитолитический синдром, лечение, «Бициклол».

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из ведущих проблем гастроэнтерологии. Ежегодно фиксируют увеличение количества больных данным заболеванием. Все чаще НАЖБП диагностируют в детском и подростковом возрасте. Степень выраженности заболевания варьирует от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита. У 20 % пациентов со стеатозом печени в течение жизни возможно формирование цирроза печени [2]. Статистических данных относительно распространенности НАЖБП среди жителей Украины нет. Однако результаты проведенного в России исследования DIREG позволяют предположить широкую распространенность данной нозологии [1]. Согласно результатам исследования, у 27 % пациентов, обратившихся к врачам общей практики, была диагностирована НАЖБП, у 80 % — стеатоз печени, у 17 % — выявлены при-

знаки неалкогольного стеатогепатита, а у 3 % больных диагностирован цирроз печени. В возрастной группе старше 48 лет более чем у трети пациентов обнаружены признаки НАЖБП. Патогенетическим плацдармом для формирования НАЖБП является наличие метаболических нарушений, избыточной массы тела и ожирения, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности и наследственной предрасположенностью.

В рекомендациях Американского общества по изучению печени, Американского колледжа гастроэнтерологов и Американской ассоциации гастроэнтерологов (2012) предлагается проведение режимных мероприятий, включающих увеличение физической нагрузки, коррекцию питания, фармакотерапию с использованием метформина, пиоглиитазона, витамина E,  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот, статинов [3]. Доказано, что выполнение данных рекомендаций оказывает положительное влияние на уровень в печени свободных жирных кислот, провоспалительных и

профибротических адипокинов, сопряжено с уменьшением выраженности стеатоза и стеатогепатита. Однако в терапевтической практике все чаще встречаются пациенты, у которых, несмотря на проведение корректной фармакотерапии, остается повышенным уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В настоящее время продолжают исследования, направленные на создание новых препаратов, способных эффективно воздействовать на цитолитический синдром у данной категории больных. В этой связи обращает на себя внимание «Бициклол», разработанный Институтом Материя Медика Академии медицинских наук Китая. Действующее вещество препарата синтезировано на основе пизандринина С, впервые выделенного из растения лимонник китайский. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, проведенных в 1996–2012 гг., «Бициклол» проявляет гепатопротективный, антиапоптотический, противofiбротический, иммуномодулирующий эффект. Результаты некоторых из исследований продемонстрировали способность «Бициклола» защищать ткань печени от действия экзогенных повреждающих факторов [4, 12, 13]. Гепатопротективные свойства препарата объясняются его способностью связывать и выводить свободные радикалы, защищать мембраны митохондрий и гепатоцитов, предохранять ядерную ДНК от повреждения и регулировать апоптоз печеночных клеток [6, 10, 16]. По данным Yi Jianhua и соавт., «Бициклол» активирует деградацию коллагена, тем самым препятствуя формированию и развитию фиброза печени [15]. Клиническое испытание эффективности применения препарата «Бициклол» провели в нескольких медицинских центрах Китая. У пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С в результате приема препарата на протяжении 6 мес почти в 2 раза снизились повышенные уровни АЛТ и АСТ. Выявлена способность «Бициклола» частично ингибировать репликацию HBV и HCV [7, 14]. По результатам исследования Ni Qetal (2012), у пациентов с вирусным гепатитом В и исходно повышенным уровнем АЛТ, а также с повышением ее содержания в первую неделю терапии пегилированными интерферонами на фоне приема «Бициклола» наблюдали достоверное снижение этого показателя [9].

В настоящее время существуют единичные данные об эффективности и безопасности применения упомянутого препарата в терапии цитолитического синдрома у пациентов с НАЖБП.

Согласно результатам исследования, проведенного Xu Yun и соавт., прием «Бициклола» пациентами с НАЖБП сопровождался сниже-

нием уровня АЛТ и АСТ в крови, улучшением метаболического профиля пациентов при хорошей переносимости препарата и высоком комплаенсе пациентов [12].

Цель исследования — изучить влияние «Бициклола» в составе комплексной терапии на протяжении 12 нед на динамику цитолитического синдрома у больных НАЖБП.

### Материалы и методы

Обследовано 52 пациента (14 мужчин и 38 женщин) в возрасте 30–55 лет (средний возраст —  $(47,6 \pm 11,2)$  года) с впервые установленным диагнозом НАЖБП, подтвержденным клинико-инструментальными методами исследования. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов, злоупотребляющих алкоголем (более 50 г этанола в неделю для мужчин и 30 г в неделю для женщин), с наличием признаков хронического вирусного, аутоиммунного и медикаментозного гепатита, а также болезни Коновалова — Вильсона, идиопатического гемохроматоза, врожденной недостаточностью  $\alpha_1$ -антитрипсина.

Пациенты с НАЖБП были рандомизированы в две группы в зависимости от проводимой терапии. В первую группу вошли 20 пациентов, которые получали базовую терапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и метформином. Вторую группу составили 32 пациента, которые в дополнение к базовой терапии получали «Бициклол» в дозе 150 мг/сут. Продолжительность терапии — 12 нед. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых доноров и была сопоставимой по среднему возрасту и соотношению полов с основными группами.

Схема обследования пациентов включала комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с утвержденным МЗ Украины протоколом диагностики данной патологии.

Для оценки функционального состояния печени определяли содержание билирубина и его фракций, АСТ и АЛТ в сыворотке крови, общего белка и его фракций, рассчитывали индекс де Ритиса.

Для характеристики липидного обмена проводили определение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,22).$$

Концентрацию холестерина в составе липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП)

устанавливали по значению соотношения ТГ/2,22. У всех обследованных определяли уровень глюкозы крови натощак, для характеристики долгосрочной компенсации углеводного обмена исследовали содержание гликозилированного гемоглобина.

Ультрасонографию органов брюшной полости проводили с помощью диагностической системы Phillips IU (США) конвексным мультчастотным датчиком 2–5 МГц. Определяли кранио-каудальные размеры правой и левой частей печени, длину и ширину желчного пузыря, длину и ширину селезенки [5, 11].

Измеряли рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2.$$

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета статистических программ Statistica.

### Результаты и обсуждение

У 85 % обследованных пациентов с НАЖБП отмечено увеличение массы тела и ИМТ. Среднее значение ИМТ для первой группы составляло  $(32 \pm 1,5)$  кг/м<sup>2</sup>, для второй –  $(33,1 \pm 1,2)$  кг/м<sup>2</sup> и соответствовало ожирению 1-й степени.

Как видно из таблицы, у всех обследованных пациентов выявлены нарушения липидного и углеводного обменов. Средние значения ОХС и ТГ в опытных группах достоверно превышали показатели контрольной группы. У пациентов первой группы уровень ОХС достоверно не отличался от показателя во второй группе. По результатам исследования фракций липопротеидов у 47 %

пациентов с НАЖБП диагностировали развитие дислипидемии II типа, а у 33 % – IV типа. При изучении показателей углеводного обмена в обеих опытных группах выявлено достоверное повышение уровня глюкозы натощак по сравнению с контрольными значениями. Нарушение компенсации углеводного обмена подтверждалось достоверно высоким значением гликозилированного гемоглобина по сравнению с показателями группы контроля.

При анализе показателей липидного профиля у пациентов обеих групп после 12 нед лечения отмечена положительная динамика уровня как ОХС и ТГ, так и липидных фракций. Более выраженной динамика была в группе пациентов, получавших «Бицикллол». Однако при сравнительном анализе полученных результатов не выявлено достоверных изменений, как по сравнению с исходными данными, так и с контрольными значениями. Подобные изменения зафиксированы при анализе показателей углеводного обмена у пациентов с НАЖБП. В обеих опытных группах наблюдали снижение уровня гликемии натощак, а также концентрации гликозилированного гемоглобина. Тенденция к компенсации углеводного обмена была более выражена у пациентов, принимавших «Бицикллол». Однако упомянутые изменения не достигали статистической значимости по сравнению с исходными данными. Намечившаяся тенденция к улучшению метаболических параметров пациентов с НАЖБП, по-видимому, является результатом применения базовой терапии (диетические и нагрузочные меро-

Таблица. Основные биохимические показатели у пациентов с НАЖБП до и после 12 нед терапии

Показатель	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
АСТ, ЕД/л	147 ± 3	84 ± 2*	134 ± 3	39 ± 2**&	34 ± 1,5
АЛТ, ЕД/л	152 ± 4	95 ± 3*	142 ± 4	48 ± 4**&	38 ± 1,2
ОХС, ммоль/л	6,47 ± 0,26	6,42 ± 0,14	6,43 ± 0,28	6,24 ± 0,17	5,15 ± 0,06
ТГ, ммоль/л	4,72 ± 0,21	4,23 ± 0,27	4,63 ± 0,27	4,33 ± 0,15	1,5 ± 0,17
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,82 ± 0,21	3,76 ± 0,17	3,81 ± 0,23	3,65 ± 0,33	3,0 ± 0,3
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,87 ± 0,23	0,84 ± 0,10	0,91 ± 0,16	0,83 ± 0,12	0,68 ± 0,19
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,14 ± 0,08	2,09 ± 0,1	2,19 ± 0,06	1,95 ± 0,13	1,7 ± 0,13
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,79 ± 1,02	6,24 ± 1,21	6,84 ± 1,15	6,61 ± 1,24	4,5 ± 0,15
Гликозилированный гемоглобин	7,33 ± 0,72	6,57 ± 1,01	7,47 ± 1,01	6,31 ± 0,15	5,34 ± 0,13

Примечание. \* Различие относительно показателя до лечения статистически значимо ( $p < 0,005$ ).

# Различие относительно показателя контрольной группы статистически значимо ( $p < 0,005$ ).

& Различие относительно показателя первой группы после лечения статистически значимо ( $p < 0,005$ ).

приятія), а також приєма метформіна і препаратів УДХК.

При аналізі функціональних проб печінки відмічено підвищення активності трансаміназ в сировотці крові до 3–5 норм. Середні значення вмісту амінотрансфераз у пацієнтів першої групи достовірно перевищали показателі групи контролю і достовірно не відрізнялися від показателів другої групи. Рівень в плазмі крові показателів, що характеризують білково-синтетичну функцію печінки, щелочної фосфатази не перевищали референтних значень.

При аналізі результатів біохімічного аналізу на 12-й тиждень терапії виявлено достовірне зниження активності трансаміназ в обох досвідчених групах хворих. У пацієнтів першої групи, що отримували базову терапію, спостерігалося достовірне зниження рівнів АСТ і АЛТ порівняно з початковими показателями. Незважаючи на наявну позитивну динаміку у 65 % пацієнтів цієї групи, рівні трансаміназ залишалися підвищеними, хоча це підвищення не перевищало 3 норм. Суттєві зміни функціональних проб печінки відмічені також в групі пацієнтів, що отримували «Біциклол». Об цьому свідчувало зменшення або нормалізація активності амінотрансфераз в сировотці крові. У пацієнтів даної групи спостерігалося достовірне зниження активності трансаміназ печінки порівняно як з початковими рівнями, так і з показателями першої групи на фоні прийому базової терапії. У 70 % пацієнтів, що отримували «Біциклол», рівні АСТ і АЛТ досягли значень контрольної групи і суттєво не відрізнялися від фізіологічних коливань. У решти пацієнтів, незважаючи на позитивну динаміку цитолітичного синдрому, збереглися підвищені рівні трансаміназ, але не більше 3 норм. Отримані результати можуть свідчити про те, що застосування «Біциклола» у пацієнтів з НАЖБП і цитолітичним синдромом асоціюється з достовірним зниженням активності трансаміназ в крові.

### Выводы

Таким чином, результати 12-тижневого дослідження впливу «Біциклола» в складі комплексної терапії на динаміку цитолітичного синдрому у хворих НАЖБП продемонстрували достатню клінічну ефективність препарату. Застосування препарату впродовж 12 тижнів як доповнення до базової терапії пацієнтів з НАЖБП і синдромом цитолізу супроводжувалося статистично значимим зниженням активності трансаміназ в крові. Виявлена позитивна динаміка досліджуваних біохімічних маркерів дозволяє зробити висновок про покращення функціонального стану печінки у пацієнтів даної категорії, що, ймовірно, обумовлено гепатопротективними властивостями досліджуваного препарату.

Враховуючи невелику кількість пацієнтів, включених в дослідження, короткий термін спостереження за хворими, для підтвердження клінічної ефективності та встановлення механізмів дії «Біциклола» необхідно проведення нових клінічних досліджень з більшою кількістю учасників і тривалішим прийомом препарату.

### Список литературы

1. Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Тонких Ю.Л. и др. Распространенность и факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени у взрослого городского населения Сибири (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG\_L\_01903) // Рос. мед. вестн.— 2010.— Т. 15, № 2.— С. 79–83.
2. Edmison J., McCullough A.J. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data // Clin. Liv. Dis.— 2007.— Vol. 11, N 1.— P. 75–104.
3. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology.— 2012.— Vol. 55, N 6.— P. 2005–2023.
4. Guangbi Y., Xu Daozheng, Lan Pei et al. Security and efficacy analysis of bicyclol in treating 2200 cases of viral hepatitis // Chin. Drug Clin. Mag.— 2005.— N 24.— P. 521–426.
5. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y. et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation // Am. J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 102 (12).— P. 2708–2715.
6. Liu Gengtao Antiviral and protective effect of bicyclol and its mechanism // Chin. Drug Clin. Mag.— 2001.— N 10.— P. 325–327.
7. Liu Y.T., Zhand C.Z., Li Y. et al. Clinical and pharmacological study of Bicyclol, a potential anti-chronic virus hepatitis drug // Chin. Med. Sci. J.— 1999.— N 14.— P. 51–53.
8. Lupsor M., Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? // Rom. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 14 (4).— P. 419–425.
9. Ni Q., Ni Q., Tian-Sheng X. et al. Efficacy of combination therapy with peginterferon alfa-2alpha and bicyclol in chronic hepatitis B with high ALT levels // Chin. J. Exp. Clin. Virol.— 2012.— Vol. 26 (2).— P. 114–116.
10. Schiwy-Bochat K.H. Applications of morphometry in forensic medicine // Beitr. Gerichtl. Med.— 1991.— N 49.— S. 7–12.
11. Vuppalanchi R., Cummings O.W., Saxena R. et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples // J. Clin. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 41 (2).— P. 206–210.
12. Yanyan Ji, Chen Nengneng, Yao Guangbi. Pharmacokinetics research of 30 healthy volunteers after oral administration of bicyclol // Chin. Clin. Pharmacol. Ther.— 2001.— N 6.— P. 219–221.



13. Yao Guangbi, Ji Yanyan, Wang Qinghuan. Clinical research of bicyclol in treating chronic hepatitis B // Chin. Drug Clin. Mag.— 2001.— N 6.— P. 219—221.
14. Yao Y.B., Ji Y.Y., Wang G.M. et al. A randomized double-blind controlled trial of bicyclol treatment of hepatitis B // Chin. J. New Drug Clin. Rem.— 2005.— Vol. 21.— P. 457—462.
15. Yi Jianhua, Li Wei, Xiong Ying et al. Treatment of chronic hepatitis B Fibrosis by bicyclol // J. Clin. Med.— 2006.— N 23.— P. 57—59.
16. Zhao Dongmei, Liu Gengtao. Protective effect of bicyclol to mice hepatic nuclear DNA damage caused by Concanavalin protein // Chin. Med. J.— 2001.— N 81.— P. 844—848.

О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Ситник

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Вплив «Біциклолу» на динаміку цитолітичного синдрому у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

**Мета** — вивчення впливу «Біциклолу» на динаміку цитологічного синдрому у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НФЖХП) в складі комплексної терапії.

**Матеріали та методи.** Обстежено 52 пацієнти, в тому числі 14 чоловіків та 38 жінок, віком 30—55 років (середній вік  $47,6 \pm 11,2$ ) року із вперше установленим діагнозом НФЖХП. В першу групу ввійшли 20 пацієнтів з НАЖХП, які отримували базову терапію препаратами УДХК та метформіном, у другу — 32 пацієнти, які додатково до базової терапії отримували «Біциклол» у дозі 150 мг/доба. Тривалість терапії — 12 тижнів.

**Результати.** Застосування «Біциклолу» протягом 12 тижнів як доповнення до базової терапії пацієнтів із НАЖБП і синдромом цитолізу супроводжувалося статистично значущим зниженням активності трансаміназ крові.

**Висновки.** Виявлена позитивна динаміка досліджуваних біохімічних маркерів дає змогу зробити висновок про поліпшення функціонального стану печінки у пацієнтів цієї категорії, що, вірогідно, зумовлено гепатопротективними властивостями досліджуваного препарату.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цитолітичний синдром, лікування, «Біциклол».

О. Ya. Babak, O. V. Kolesnikova, K. A. Sytnyk

GI «L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

## The Bicyclol effects on the dynamics of cytolytic syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease

**Objective** – to study the impact of *Bicyclol* in a complex therapy on the cytolytic syndrome dynamic in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

**Materials and methods.** 52 patients (14 males and 38 females) aged 30–55 (mean age  $47.6 \pm 11.2$ ) with the first time diagnosed NFLD were examined. The first group included 20 patients with NFLD who were treated with medications UDCA and metformine. The second group comprised 32 patients with NFLD who received *Bicyclol* 150 mg daily as an additional therapy to the basic course. The duration of therapy was 12 weeks.

**Results.** The use of *Bicyclol* during 12 weeks in addition to the basic therapy of patients with NAFLD and cytolytic syndrome resulted in the significant decrease in blood transaminase activity.

**Conclusions.** The revealed positive dynamics of the investigated biochemical markers permits to make conclusion about the improvement of liver functional state in patients of this category, what is likely to be caused by the hepatoprotective properties of the investigational medicinal product.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, cytolytic syndrome, treatment, *Bicyclol*. □

### Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., зав. відділу  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а  
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 21 червня 2013 р.