



О. Я. Бабак<sup>1</sup>, К. А. Лапшина<sup>1</sup>, А. М. Черняк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup> ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМНУ», Харків

## Комплексне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: досвід застосування гепатопротекторів

**Мета** — вивчити вплив комплексної терапії на рівень цитокератину (ЦК)-18 і фактора росту фібробластів (FGF)-21 та метаболічні показники в плазмі хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

**Матеріали та методи.** Обстежено 90 хворих на НАЖХП віком від 30 до 60 років (середній вік —  $48,61 \pm 4,1$  року). До контрольної групи залучено 20 практично здорових добровольців. Статистично значущої відмінності за гендерним розподілом груп не виявлено. Визначення рівня ЦК-18 і FGF-21 у плазмі крові на початку та через 1 міс лікування комбінацією урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та адеметіоніну проводили імуноферментним методом з використанням наборів ELISA.

**Результати.** У хворих на НАЖХП до лікування виявлено підвищення ферментативної активності печінки ( $p \leq 0,05$ ), показників ліпідного профілю ( $p \leq 0,05$ ), рівня інсуліну та величини НОМА-IR ( $p = 0,002$ ), вмісту цитокінів ЦК-18 та FGF-21 у плазмі крові ( $p \leq 0,05$ ). Через місяць лікування відзначено зниження вмісту трансаміназ ( $p \leq 0,05$ ), глюкози на 10,5%, величини НОМА-IR на 41% ( $p = 0,001$ ). Вміст загального холестерину знизився з 5,6 до 4,89 ммоль/л, тригліцеридів — з 1,7 до 1,24 ммоль/л ( $p = 0,001$ ).

**Висновки.** Призначення комплексної терапії з використанням адеметіоніну та УДХК у хворих на НАЖХП сприяло зниженню рівня трансаміназ, глюкози та величини НОМА-IR, усуненню гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії, зниженню процесів апоптозу в печінці.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цитопротектори, цитокератин-18, фактор росту фібробластів-21.

Останніми десятиліттями виявлено патогенетичні механізми, які свідчать про те, що неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) слід розглядати як мультисистемну хворобу. Встановлено її тісні зв'язки із порушенням функції інших органів та регуляторних шляхів [6, 9, 12].

Вияви НАЖХП представлені кількома гістологічними варіантами: стеатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) з фіброзом або без нього та цирозом печінки [8, 11].

Для запобігання розвитку ускладнень важливе значення мають своєчасна діагностика та лікування НАЖХП, що сприятиме відсутності прогресування захворювання у більшості пацієнтів. Отже, потенційні діагностичні втручання повинні мати профіль низького ризику. На думку експертів, при НАЖХП необхідно виявляти

серцево-судинні захворювання незалежно від традиційних чинників ризику та, навпаки, в осіб з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань слід проводити скринінг на НАЖХП [7].

Нині немає загальноприйнятого малоінвазивного тесту, доступного для діагностики НАСГ. Біопсія печінки — це інвазивна процедура, яка не може бути застосована для скринінгу [4, 15].

Досліджено низку біомаркерів для діагностики НАСГ, але лише кілька з них пройшли незалежну перевірку. Цитокератин (ЦК)-18 плазми крові — один з найбільш широко вивчених біомаркерів, який має хороші показники чутливості (66%) і специфічності (82%) щодо діагностики НАСГ [10].

При НАЖХП виявляють високий рівень фактора росту фібробластів (FGF)-21, який, з одного боку, пов'язаний з надлишковою жировою

тканиною печінки та резистентністю до інсуліну, з іншого — з мітохондріальною дисфункцією, яка відіграє роль у патогенезі НАЖХП [17].

Згідно з рекомендаціями, основні завдання лікування пацієнтів з НАЖХП — зменшення виявів стеатозу та стеатогепатиту печінки, запобігання прогресуванню захворювання, за його наявності — фармакологічна корекція інсулінорезистентності та гіперліпідемії, застосування фармакологічних препаратів з потенційним гепатопротективним ефектом, а також зниження кардіометаболічного ризику [16].

Для зменшення ступеня пошкодження печінки і регресу імунозапального компонента в схемах терапії НАЖХП використовують цитопротектори різної дії. Єдиних алгоритмів лікування НАЖХП не існує, тому триває пошук патогенетично обґрунтованої терапії таких пацієнтів.

Відсутність своєчасного лікування НАЖХП може призвести до розвитку цирозу печінки і печінкової недостатності, а також гепатоцелюлярної карциноми. Тому вкрай важливо діагностувати і лікувати НАЖХП на ранніх стадіях [13, 14].

Мета дослідження — вивчити вплив комплексної терапії на рівень цитокератину-18 і фактора росту фібробластів-21 та метаболічні показники в плазмі крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

### Матеріали та методи

Обстежено 90 (58 (52,7%) чоловіків та 52 (47,3%) жінки) хворих на НАЖХП віком від 30 до 60 років (середній вік —  $(48,61 \pm 4,1)$  року). До групи контролю залучено 20 практично здорових добровольців. У всіх пацієнтів визначали клініко-лабораторні показники крові та сечі. Діагноз НАЖХП установлювали відповідно до критеріїв, наведених у спільному клінічному протоколі Європейської асоціації гастроентерологів, Асоціації з вивчення діабету, Асоціації з вивчення ожиріння [7].

Вміст ЦК-18 і FGF-21 у плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів ELISA.

Ехосонографічне обстеження органів черевної порожнини проводили натще з використанням ультразвукового сканера експертного класу Vivid-3 (General Electric, США). Аналіз динаміки біохімічних показників та СК-18 і FGF-21 здійснювали на початку лікування та через 1 міс. Пацієнти з НАЖХП отримували базисну терапію (урсодезоксихолеву кислоту («Урсохол») у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу в два прийоми перорально у поєднанні з адеметіоніном у дозі 800 мг внутрішньовенно струминно з подаль-

шим прийомом 400 мг двічі на добу перорально до одного місяця.

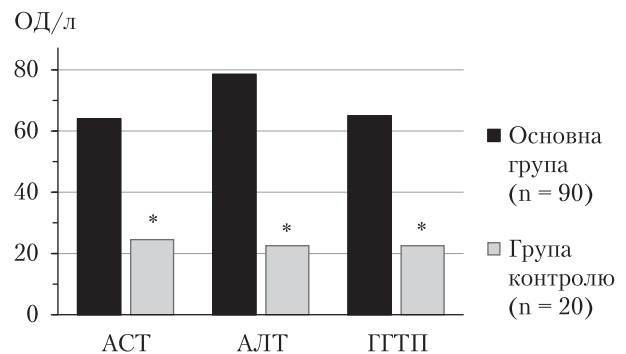
Критеріями вилучення були дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, гострі запальні захворювання, перенесені раніше вірусні гепатити, токсичні (алкогольні), лікарські, вроджені метаболічні захворювання печінки.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів комп'ютерних програм Excel 2010 (Microsoft), SPSS 19. Безперервні змінні наведено у вигляді медіани і значень 25–75 перцентилів ( $Me (Q_1-Q_3)$ ). Для визначення статистичної значущості відмінностей безперервних величин у двох незалежних групах використовували критерій Стьюдента (t-критерій) для залежних і незалежних вибірок, а при розподілі досліджуваної ознаки, відмінної від нормальної, — непараметричні критерії Манна — Уїтні та Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими при двосторонньому рівні значущості  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

У 47 (52,22%) пацієнтів із НАЖХП мав місце дискомфорт у животі. 36,6% пацієнтів скаржилися на загальну слабкість. Біль у правому верхньому квадранті живота турбував 34,44% хворих. Диспепсичні скарги були представлені збільшенням апетиту (7,77%), відчуттям швидкого насичення їжею (15,55%) та нудотою (11,11%). У 30 (33,33%) хворих відзначено схильність до запорів, у 17 (18,88%) — нестійке випорожнення, у 40 (44,44%) — наявність метеоризму.

Отримані дані свідчать про підвищену ферментативну активність печінки у хворих на НАСГ (у 3,5 разу — аланінамінотрансферази (АЛТ), у 2,6 разу — аспартатамінотрансферази (АСТ) та у 2,9 разу  $\gamma$ -глутамілтранспептидази



\* Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Показники функціонального стану печінки

(ГТТП) порівняно із показниками практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ), що свідчить про прогресування метаболічних змін у печінці та наявність синдрому холестази (рис. 1).

Загальновідомо, що наявність НАХЖП пов'язана із гіперліпідемією, метаболічним синдромом та ожирінням. Дослідження продемонстрували, що вміст біохімічних маркерів атеросклерозу (холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), тригліцериди (ТГ)) і маркерів хронічного системного запалення (С-реактивний протеїн і прокоагулянтні/протромботичні фактори) значно вище у пацієнтів з НАЖХП [5]. Останніми роками отримано дані, що підтверджують наявність порушення метаболізму ліпідів у хворих на НАХЖП без ожиріння [1]. При порівнянні ліпідного профілю хворих основної групи та групи контролю виявлено статистично значуще підвищення вмісту загального холестерину (ЗХ), ТГ, ХС ЛПНГ, холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) та зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Коефіцієнт атерогенності (КА) в основній групі перевищував показник здорових осіб у 1,5 разу ( $p < 0,001$ ).

До прогресування НАЖХП призводить наявність таких асоційованих із захворюванням станів, як дисбаланс адипоцитокінів, абдомінальне ожиріння, системне запалення, інсулінорезистентність (ІР) та дисфункція ендотелію [2]. На думку деяких авторів, пошкодження ендотелію зумовлено необхідністю проходження інсуліну крізь ендотеліальне вистилання в міжклітинний матрикс для з'єднання з інсуліновими рецепторами. Отже, при пошкодженні ендотелію транспорт інсуліну порушується, посилюючи вияви ІР [3, 4]. Результати дослідження вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП свідчили про наявність гіперінсулінемії та, як наслідок, ІР на відміну від групи контролю (табл. 2).

Установлено статистично значущу відмінність за всіма показниками вуглеводного обміну. Підвищення рівня глюкози натще вище за норму не відзначено. Рівень інсуліну та величина НОМА-ІР відповідно в 1,82 та 2,2 разу перевищували показники контрольної групи ( $p = 0,001$ ).

З огляду на метаболічні порушення вибір терапії потребував наявності у препаратів цитопротекторної і антиапоптичної дії, імуномодулювального та антифібротичного ефектів. Адеметіонін (SАМе) — це есенціальний нутрієнт, синтез якого без надходження основного «будівельного» матеріалу метіоніну неможливий. Унаслідок порушення функціонування фер-

ментних систем в умовах патології синтез SАМе порушується, що може спричинити погіршення стану хворого. Поповнення запасів SАМе нормалізує функціонування клітини. Усім необхідним вимогам відповідає урсодезоксихолева кислота (УДХК), яка має антиапоптичний і цитопротективний ефект, імуномодулювальну дію. Для лікування хворих на НАЖХП нами запропоновано застосування комбінації гепатопротекторів — УДХК та адеметіоніну.

У всіх хворих на НАЖХП відбулося зниження показників ферментативної активності печінки (табл. 3). Вміст АСТ і ГТТП через місяць лікування був у межах норми ( $p = 0,001$ ). Рівень АЛТ знизився в 1,86 разу, але не досяг нормальних значень ( $p = 0,001$ ).

Вплив лікування на показники вуглеводного обміну — глюкозу та НОМА-ІР був сприятливим. Відзначено зниження рівня глюкози на 10,5 %, величини НОМА-ІР — на 41 % ( $p = 0,001$ ). Серед показників ліпідного профілю статистична значущість ( $p = 0,001$ ) зміни після лікування зафіксовано для ЗХ і ТГ.

Вивчення використання прозапальних біомаркерів для діагностики НАЖХП та визначення лікувальної тактики є актуальним і доцільним [1].

Таблиця 1. Ліпідний профіль (Ме ( $Q_1-Q_3$ ))

Показник	Основна група (n = 90)	Група контролю (n = 20)
ЗХ, ммоль/л	5,6 (5,1–6,4)	4,3 (3,7–4,7)*
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,4–2,0)	0,8 (0,6–1,0)*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,6 (3,1–4,2)	2,3 (1,8–2,7)*
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,72 (0,59–0,84)	0,40 (0,30–0,52)*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	0,69 (0,50–0,90)	1,38 (1,2–1,5)*
КА	3,2 (2,5–4,2)	2,04 (1,50–2,50)*

Примітка. \* Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ( $p = 0,001$ ).

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну (Ме ( $Q_1-Q_3$ ))

Показник	Основна група (n = 90)	Група контролю (n = 20)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,2–5,7)	4,47 (4,10–4,97)*
Інсулін, ОД/л	24,4 (22,4–25,7)	13,4 (11,4–15,7)*
НОМА-індекс	5,9 (5,4–6,3)	2,7 (2,0–3,4)*

Примітка. \* Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ( $p = 0,001$ ).

Таблиця 3. Динаміка метаболічних показників у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом комплексної терапії (Ме (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>); n = 90)

Показник	До лікування	Через 1 міс
АСТ, ОД/л	64,0 (54,7–77,0)	38,0 (32,0–45,0)*
АЛТ, ОД/л	78,0 (67,2–91,2)	42,0 (35,0–49,0)*
ГГТП, ОД/л	64,5 (61,0–72,0)	32,5 (28,0–38,0)*
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,2–5,7)	4,9 (4,7–5,2)*
НОМА-IR	5,9 (5,4–6,3)	3,5 (3,0–4,2)*
ЗХ, ммоль/л	5,6 (5,1–6,4)	4,9 (4,4–5,3)*
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,4–2,0)	1,2 (1,1–1,6)*

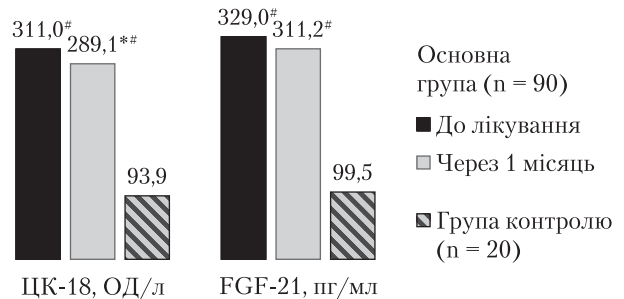
Примітка. \* Різниця щодо показників основної групи статистично значуща (p = 0,001).

Аналіз динаміки рівня ЦК-18 під впливом лікування виявив статистично значуще (p = 0,001) його зниження на 7% (рис. 2), тоді як вміст FGF-21 у плазмі крові мав лише тенденцію до зниження (p = 0,056).

### Висновки

У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки відзначено статистично значуще підви-

щення ферментативної активності печінки, показників ліпідного профілю, рівня інсуліну та величини НОМА-IR, що свідчить про запальні процеси в печінці, її атерогенну активність і тенденцію до розвитку інсулінорезистентності.



\* Різниця щодо показників до лікування статистично значуща (p < 0,05).

# Різниця щодо показників групи контролю статистично значуща (p < 0,05).

Рис. 2. Рівень біомаркерів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

щення ферментативної активності печінки, показників ліпідного профілю, рівня інсуліну та величини НОМА-IR, що свідчить про запальні процеси в печінці, її атерогенну активність і тенденцію до розвитку інсулінорезистентності.

Призначення комплексної терапії з використанням адеметіоніну та УДХК у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки супроводжується переважанням позитивних ефектів за рахунок зниження вмісту трансаміназ, рівня глюкози та величини НОМА-IR, усунення гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії.

### Список літератури

- Бабак О.Я., Лапшина Е.А. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 2. — С. 15–20.
- Булатова И.А. и др. Метаболические нарушения и полиморфизмы генов  $\beta$ 2-адренергического рецептора и апополипротеина В при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени // Клини. мед. — 2015. — Т. 93, № 1.
- Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. Ультразвуковое ангиологическое исследование и эластометрия — перспективные направления неинвазивной диагностики фиброза печени // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 2. — С. 23–26.
- Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — № 16. — С. 26–32.
- Akyol T. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Disease and Molecular Medicine. — 2015. — Vol. 3, N 2. — P. 11–17.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. — 2015. — Vol. 62, N 1. — P. S47–S64.
- European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // Obesity Facts. — 2016. — Vol. 9, N 2. — P. 65–90.
- Festi D. et al. The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: availability and accuracy of non-invasive methods // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol 37, N 4. — P. 392–400.
- Goh G.B.B., McCullough A.J. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease // Digestive Diseases and Sciences. — 2016. — Vol. 61, N 5. — P. 1226–1233.
- Kwok R. et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease — the role of transient elastography and plasma cytochrome-18 fragments // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol 39, N 3. — P. 254–269.
- Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 10, N 11. — P. 686.
- Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease // J. Clin. Exp. Hepatol. — 2012. — Vol. 2, N 2. — P. 135–144.
- Miyake T. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 28, N 54. — P. 71–78.
- Perseghin G., Manzoni G., Grassi G. Hypertension and hepatic triglycerides content: a two (multi)-faceted clinical challenge? // J. Hypertens. — 2017. — Vol. 35, N 4. — C. 715–717.
- Petta S. et al. A «systems medicine» approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease // Digestive and Liver Disease. — 2016. — Vol. 48, N 3. — P. 333–342.
- Swift D.L. et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention // Circ. J. — 2013. — Vol. 77, N 2. — P. 281–292.
- Trebicka J., Schierwagen R. Hepatic mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: Read-out or reason? // Hepatol. — 2016. — Vol. 63, N 5. — P. 1729–1732.

О. Я. Бабак<sup>1</sup>, Е. А. Лапшина<sup>1</sup>, А. Н. Черняк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup> ГУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Комплексное лечение неалкогольной жировой болезни печени: опыт применения гепатопротекторов

**Цель** — изучить влияние комплексной терапии на уровень цитокератина (ЦК)-18, фактора роста фибробластов (FGF)-21 и метаболические показатели в плазме крови больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** Обследованы 90 больных НАЖБП в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст — (48,61 ± 4,1) года). Группу контроля составили 20 практически здоровых добровольцев. Статистически значимого отличия по гендерному распределению групп не выявлено. Определение уровня ЦК-18 и FGF-21 в плазме крови в начале и через 1 мес лечения комбинацией урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и адеметионина проводили иммуноферментным методом с использованием наборов ELISA.

**Результаты.** У больных НАЖБП до лечения выявлено повышение ферментативной активности печени ( $p \leq 0,05$ ), показателей липидного профиля ( $p \leq 0,05$ ), уровня инсулина и величины НОМА-IR ( $p = 0,002$ ), содержания цитокинов ЦК-18 и FGF-21 в плазме крови ( $p \leq 0,05$ ). Через месяц лечения отмечено снижение уровня трансаминаз ( $p \leq 0,05$ ), глюкозы на 10,5 %, величины НОМА-IR на 41 % ( $p = 0,001$ ). Содержание общего холестерина снизилось с 5,6 до 4,89 ммоль/л, триглицеридов — с 1,7 до 1,24 ммоль/л ( $p = 0,001$ ).

**Выводы.** Назначение комплексной терапии с использованием адеметионина и УДХК у больных НАЖБП способствовало снижению уровня трансаминаз, глюкозы и величины НОМА-IR, устранению гиперлипидемии и гипертриглицеридемии, снижению процессов апоптоза в печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, цитопротекторы, цитокератин-18, фактор роста фибробластов-21.

O. Ya. Babak<sup>1</sup>, K. A. Lapshyna<sup>1</sup>, A. M. Chernyak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University

<sup>2</sup> SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease: experience of the use of hepatoprotectors

**Objective** — to evaluate the complex therapy effects at the levels of cytokeratin (CK)-18, fibroblast growth factor (FGF)-21 and metabolic parameters of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients.

**Materials and methods.** examinations involved 90 patients with NAFLD, aged 30 to 60 years (the men age (48.61 ± 4.1) years). The control group consisted of 20 practically healthy volunteers. Gender difference between groups wasn't significant. Levels of SC-18 and FGF-21 with the use immune enzyme method with ELISA kits were performed at baseline and 1 months after the beginning of treatment with combination of ursodeoxycholic acid and ademetonine,

**Results.** Before the treatment, NAFLD patients demonstrated the increased liver enzymatic activity ( $p \leq 0,05$ ); lipid profile indices ( $p \leq 0,05$ ); the increased levels of insulin and HOMA-IR ( $p = 0,002$ ), and plasma levels of cytokines CK-18 and FGF-21 ( $p \leq 0,05$ ). After 1 months of treatment, the following positive effects were revealed: reduction of ALT and AST levels ( $p \leq 0,05$ ), decrease of glucose levels by 10.5 %, HOMA index by 41 % ( $p = 0,001$ ), level of total cholesterol decreased from 5.6 to 4.89 mmol/L, triglycerides' levels from 1.7 to 1.24 mmol/L ( $p = 0,001$ ).

**Conclusions.** The combined therapy of ademetonine and ursodeoxycholic acid in patients with NAFLD promoted the reduction of the transaminases', glucose levels and HOMA-index, resulted in the eliminating of hyperlipidemia and hypertriglyceridemia, as well as reducing of apoptotic processes in the liver.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, cytoprotective drugs, cytokeratin-18, fibroblast growth factor -21.

### Контактна інформація

Лапшина Катерина Аркадіївна, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1

E-mail: ekaterinalapshyna@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2018 р.