

# Неалкогольна жирова хвороба печінки: лікування, засноване на патогенезі

**Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) досягає 20-40% в усьому світі. Саме НАЖХП посідає одну з провідних позицій серед хронічних захворювань печінки, є частою причиною її трансплантації і нерідко призводить до гепатоцелюлярної карциноми. Згідно із сучасними уявленнями НАЖХП позиціонується як незалежний фактор ризику і прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ). У ході чергового засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», яке відбулося 23-25 квітня у форматі онлайн, керівниця гастроентерологічного центру Універсальної клініки «Оберіг», доктор медичних наук, професор Галина Анатоліївна Соловйова у своєму виступі розповіла, як вирішується в країні проблема захворюваності на НАЖХП, надавши сучасні протоколи діагностики та лікування цієї когорти пацієнтів для своєчасного виявлення патології та запобігання фатальним наслідкам.**



Г.А. Соловйова

— Більшість пацієнтів із НАЖХП рідко звертаються за медичною допомогою своєчасно, унаслідок чого в них розвивається весь каскад ускладнень, насамперед із боку серцево-судинної системи. Встановлено, що ССЗ — головна причина смерті пацієнтів із НАЖХП, причому значущим фактором ризику є атерогенна дисліпідемія, яка зазначається у 20-80% хворих. Це дуже високі показники, оскільки щорічно в Україні понад 500 тис осіб помирає від ССЗ.

Пацієнти з НАЖХП мають декілька факторів ризику для кардіоваскулярних хвороб (КВХ), це діабет, гіпертензія, дисліпідемія, хронічна хвороба нирок, ожиріння. Саме в пацієнтів із НАЖХП спостерігаються ендотеліальна дисфункція і підвищена здатність до кальцифікації атеросклеротичних бляшок, міокардіальна інсулінорезистентність (ІР) і діастолічна дисфункція міокарда, різні аритмії. Саме ця категорія хворих схильна до ризику кардіоваскулярної смерті, тому правильно обраний алгоритм ведення та профілактики вкрай важливий, і він проводиться відповідно до загальних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ССЗ, але з деякими відмінностями за наявності НАЖХП, про що дуже важливо пам'ятати. Зокрема, статини мають призначатися з обережністю в декомпенсованій стадії цирозу, а для лікування портальної і артеріальної гіпертензії треба використовувати не селективні бета-блокатори. Крім цього, рекомендується уникати хірургічного лікування ожиріння у пацієнтів із цирозом, у край важливо також є терапія цукрового діабету (ЦД) у хворих на НАЖХП.

НАЖХП — це системне захворювання, що характеризується не тільки ураженням серцево-судинної системи і нирок, а й розвитком ЦД. При цьому показано, що супутня НАЖХП достовірно збільшує ризик ускладнень, якщо порівняти з наявністю лише ЦД 2 типу. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки і супутнім ЦД демонструють вищі показники смертності — загальної та від серцево-судинної патології, а також смертності від непечінкової онкології. У хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП зазначається флюктуючий рівень глюкози з розвитком рефрактерного асцити, незалежно від тяжкості дисфункції печінки. Вони більш схильні до бактеріальних інфекцій, передусім до розвитку спонтанного бактеріального перитоніту, а також до інфекцій нирок і пневмонії. Недостатнє виділення глюкози печінкою в умовах відносної адреналової недостатності (що часто спостерігається в пацієнтів із цирозом і септичним шоком) може призвести до розвитку тяжкої гіпоглікемії. Тому самим простим і ефективним методом лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки і ЦД 2 типу при флюктуючому рівні глюкози є введення інсуліну.

Таким чином, з огляду на все вищесказане, можна зробити такі висновки:

- Пацієнти з цирозом і ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку ССЗ і смерті від непечінкової патології проти хворих на ЦД 2 типу, але без НАЖХП.
- Пацієнти з ЦД мають підвищений ризик зараження різними бактеріальними інфекціями, зокрема розвитку бактеріального перитоніту і септицемії.
- У стані відновлення після перенесеної інфекції покращується чутливість до інсуліну, що може потребувати зниження дози.
- При виборі цукрознижувального препарату в пацієнтів із діабетом і цирозом важливо формально оцінити рівень печінкової дисфункції (критерії Чайлд-Пью).
- Використання інсуліну часто найпростіший і безпечний спосіб управління коливаннями концентрації глюкози у хворих на ЦД і цироз, які потребують госпіталізації.

## Сучасна концепція — НАЖХП як складова метаболічного синдрому

Основні метаболічні розлади, які призводять до НАЖХП:

- Патологічне ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м²), яке в 95-100% випадків асоційоване з розвитком стеатозу і в 20-47% — із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).
- ЦД 2 типу або порушення толерантності до глюкози в 75% випадків поєднуються з НАЖХП.
- Гіперліпідемія, особливо гіпертригліцеридемія виявляється у 20-80% хворих на НАСГ.

В основі розвитку НАЖХП лежить феномен ІР, який має генетичну основу, тісно пов'язану з факторами зовнішнього середовища — гіподинамією і висококалорійним харчуванням. При цьому варто розуміти, що адипоцит — це не пасивний накопичувач тригліцеридів, а клітина, що продукує велику кількість сигнальних молекул. У результаті зменшення надходження глюкози в клітини на тлі ІР відбувається ліполіз жирової тканини зі збільшенням концентрації вільних жирних кислот (ЖК) у крові та зниженням бета-окислення ЖК у печінці.

## Стеатогепатоз і жирова інфільтрація печінки — перший удар

Причинами зайвого накопичення жиру в печінці можуть бути: надмірне надходження ЖК у печінку, порушення їх окислення в мітохондріях, посилене виробництво ЖК і тригліцеридів у печінці і зниження виведення з печінки ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що зрештою спричиняє розвиток жирової інфільтрації печінки. Надалі метаболізм ЖК протікає двома шляхами. Частина з них естерифікується і бере подальшу участь у синтезі тригліцеридів з їх включенням до складу ЛПДНЩ. Решта ЖК надходить у мітохондрії, де беруть участь у циклі Кребса з утворенням аденозинтрифосфату (АТФ). Але в разі роз'єднання процесів окислення і фосфорилювання в мітохондріях формуються не молекули АТФ, а вільні форми кисню — вільні радикали, які призводять до вироблення прозапальних цитокінів із запальним ураженням печінки (гепатит) і подальшим розвитком фіброзу. Якщо раніше вважалося, що роз'єднання окислення і фосфорилювання є результатом тільки дії ЖК, то сьогодні розглядається мультифакторіальна теорія, де важливу роль також відіграють вільні ЖК, ІР, генетична схильність, залізо, мікробіота кишечнику. Отже, НАЖХП, крім коморбідності, може стати самостійною причиною запалення, цирозу і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) з усіма подальшими клінічними наслідками.

Але основний фактор визначення пацієнтів групи ризику, в яких можуть розвинути тяжкі форми захворювання, — метаболічний синдром (МС). Уже під час огляду хворих із морбідним ожирінням можна визначити ризик на підставі таких факторів, як артеріальна гіпертензія, ЦД, наявність апное під час сну, рівні аланінтранс-амінази і аспартаттранс-амінази. Згідно з консенсусом EASL-EASD-EASO всі пацієнти — з ІР і/або метаболічними факторами ризику мають пройти скринінг на предмет НАЖХП для виявлення накопичення надмірного жиру в печінці. Також усім хворим на стеатогепатоз необхідно провести скринінг на наявність МС незалежно від рівня печінкових ферментів. А в усіх осіб із підвищеними печінковими ферментами має бути виключена НАЖХП, оскільки це основна

причина підвищення рівня ферментів (АІ). У пацієнтів із груп високого ризику (вік старше 50 років, ЦД 2 типу, наявність МС) рекомендований пошук неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) із фіброзом та її стадіювання, оскільки саме фіброз печінки є основним прогностичним фактором смертності пацієнтів із НАЖХП (70% випадків).

## Можливості стагіювання НАЖХП

Доступні два різних, але компліментарних неінвазивних підходи: біологічний — із застосуванням клінічних шкал і лабораторних методів, а також фізичний — за допомогою УЗД або МРТ-візуалізуючих методик. Є велика кількість клінічних шкал, але найчастіше використовуються дві з них: NAFLD fibrosis score і FIB-4 завдяки їхній доведеній високій негативній прогностичній цінності. Розроблені спеціальні програми для смартфонів, які допоможуть просто і швидко розрахувати ступінь ризику. У разі його низьких значень пацієнт отримує рекомендації щодо модифікації способу життя. Високий ризик потребує направлення пацієнта на еластографію і, за необхідності, — біопсію. Транзйентна еластографія, яка проводилася раніше за допомогою апарату FibroScan, дає можливість визначити не тільки еластичність печінки, а й контрольований параметр ультразвукового затухання (CAP), що характеризує ступінь стеатозу. Сьогодні частіше використовують більш сучасні методики УЗД, зокрема УЗД еластографії зсувної хвилі (SWE) і акустичну візуалізуючу force-імпульсну візуалізацію (ARFI). У наукових цілях часто застосовують МР-еластрографію. Відповідно до клінічних рекомендацій Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (American association for the study of liver diseases — AASLD) (2017) транзйентна еластографія або МР-еластрографія є клінічно важливими інструментами для оцінки вираженості фіброзу у хворих на НАЖХП.

## Терапевтичні підходи у веденні пацієнтів із НАЖХП

Краєвугольним каменем ведення таких пацієнтів на етапі простого стеатозу є модифікація способу життя з включенням фізичних навантажень і зниженням калорійності страв. За наявності НАСГ приєднується відповідна фармакотерапія, баріатрична хірургія та лікування ускладнень при ГЦК. Рекомендованою дієтою є середземноморська, в основі якої лежить уживання великої кількості овочів, бобових, оливкової олії, риби. Необхідна обов'язкова корекція супутніх захворювань: ЦД, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії.

Необхідно зазначити, що метформін не рекомендований для лікування НАСГ у дорослих пацієнтів! Призначається тільки піоглітазон, який покращує гістологію печінки у пацієнтів із доведеним НАСГ, як із ЦД 2 типу, так і без нього, але в пацієнтів із гістологічно доведеним гепатитом. Також консенсусом рекомендований вітамін Е (α-токоферол), який призначається в дозі 800 МО/день для покращення гістології печінки у хворих із доведеним стеатогепатитом без ЦД. Але поки не будуть отримані подальші результати ефективності, вітамін Е не рекомендований для лікування НАСГ у пацієнтів із діабетом, НАЖХП без біопсії печінки, НАСГ-цирозом або криптогенним цирозом. Але, зважаючи на те що біопсія печінки при НАЖХП проводиться рідко,

застосування вітаміну Е обмежено. При високому ступені ожиріння може бути призначена баріатрична хірургія.

На даному етапі ініційовані численні клінічні дослідження з лікування НАЖХП із застосуванням препаратів, які зупиняють розвиток стеатогепатиту, і особливо фіброзу, повертаючи його назад на 1-2 ступінь. До таких належать препарати, здатні впливати на ядерні рецептори, наприклад активатори рецепторів проліферації пероксисом. Однак сьогодні тільки 4 препарати досягли ІІІ фази клінічних досліджень: селонсертіб, обетихолева кислота, елафібранор, ценікрівірок. Ще 55 препаратів перебувають у стадії клінічних випробувань, і поки що жоден із них не допущений до етапу продажу. Проте є інші препарати з великою доказовою базою для лікування пацієнтів із НАЖХП з внутрішньопечінковим холестазом, зокрема адеметіонін (препарат Гептрал® виробництва компанії Abbott). Його ефективність вивчалася в ході численних (понад 200) клінічних досліджень, результати яких опубліковано в більш як 9800 роботах.

Адеметіонін задіяний у 85% реакцій метилування в організмі. Це синтезований аналог ендогенної амінокислоти, яка в основному споживається печінкою і головним мозком. Доведено, що зменшення ендогенного адеметіоніну характерно для всіх хронічних захворювань печінки. Своєю чергою, екзогенний адеметіонін здатний компенсувати дефіцит і перетворюватися в активні метаболіти, що було показано на гістологічних моделях.

## Можливі механізми дії адеметіоніну при НАЖХП

- Підвищення рівня важливого антиоксиданту — глутатіону.
- Участь у біохімічних реакціях, що призводять до елімінації тригліцеридів.
- Супресія фактору некрозу пухлини-α.
- Інгібування апоптозу.
- Підвищення експресії фарнезоїдних Х-рецепторів.

Більшість зарубіжних авторів адеметіонін рекомендується у тому числі й для лікування підвищеної втоми, яка є найчастішим симптомом захворювань печінки (70%), оскільки зниження рівня адеметіоніну порушує реакції метилування в головному мозку, а відповідно, і передачу нервових імпульсів.

Гептрал® має подвійний фокус дії завдяки синтезу фосфатидилхоліну, глутатіону і таурину, які не тільки відновлюють структуру мембран гепатоцитів, а й надають антиоксидантну і дезінтоксикаційну дію на печінку та головний мозок, сприяють виведенню токсичних жовчних кислот, а також беруть участь у синтезі нейромедіаторів. Виразений вплив препарату на рівень печінкових проб і симптоми патологічної втоми вже із 7-го дня лікування було доведено в метаналізах за участю великої кількості пацієнтів. Наявність ін'єкційної і таблетованої форм препарату дає можливість призначити ступінчасту терапію 500-1000 мг/добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно з переходом на таблетовану форму в дозі 500 мг по 2-3 таблетки на добу протягом 2 місяців. Така терапія забезпечує більш швидкий результат і високий комплаєнс.

Після закінчення виступу професор Г.А. Соловйова відповіла на численні питання учасників засідання, які стосувалися багатьох аспектів лікування НАЖХП. Це ще раз доводить актуальність цієї проблеми і те, наскільки важливо для лікарів мати у своєму арсеналі препарати, здатні допомогти пацієнтам із хронічною патологією печінки з внутрішньопечінковим холестазом. Безсумнівно, одним із таких препаратів є Гептрал® — лікарський засіб із високою доведеною ефективністю і оптимальним профілем безпеки.

Підготувала Ірина Чумак





# Гептрал®

500 мг Адемeтионин/Адеметіонін

Швидкий результат при  
лікуванні захворювань печінки<sup>2,3</sup>

# Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень  
печінкових ферментів,  
знижує симптоми втоми,  
уповільнює прогресування  
хронічного гепатиту<sup>\*,1-4</sup>

## КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

**Реєстраційні посвідчення МОЗ України.** Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсно до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсно до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

**Перорально (внутрішньо):** рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астенію, головний біль, тривожність, безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

\* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;  
† ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

**Література:** 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

