

# Неалкогольна жирова хвороба печінки та кишковий мікробіом: чи є зв'язок?

**4-6 листопада в онлайн-форматі відбулася наукова конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», в рамках якої значну увагу було приділено ураженням печінки в пацієнтів із патологією кишечника. Цій тематиці була присвячена окрема наукова секція.**



О.Е. Гріднев

У доповіді старшого наукового співробітника ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктора медичних наук **Олексія Євгеновича Гріднева** були висвітлені сучасні дані щодо взаємозв'язку між змінами кишкового мікробіому та розвитком такої дуже поширеної в популяції патології, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

– Згідно із сучасними уявленнями, провідне місце в патогенезі НАЖХП займає модель двоетапного розвитку – з наявністю генетичної схильності та щонайменше двома «ударами» (Поддимова С.Д., 2016; Богомолів О.П. і соавт., 2017):

- 1-й – накопичення тригліцеридів у тканині печінки на тлі блокування їхнього бета-окислення й інсулінорезистентності;
- 2-й – оксидативний стрес із подальшою продукцією прозапальних цитокинів (фактора некрозу пухлини (ФНП)  $\alpha$ , інтерлейкіну 6), що спричиняє перехід стеатозу в стеатогепатит і зумовлює формування фіброзу печінки.

Як третій «удар» у патогенезі НАЖХП часто розглядають порушення мікробіоти кишечника, оскільки дисбіоз кишечнику сприяє виникненню та прогресуванню цього захворювання. Як відомо, печінка отримує більшу частину крові з кишечника через воротну вену та, відповідно, є першим органом, який піддається впливу токсичних факторів із кишечника, у тому числі бактерій та їхніх метаболітів (так званих патоген-асоційованих молекулярних структур) (Miele et al., 2013). При цьому кишкова мікробіота може взаємодіяти з різноманітними ауто- та паракринними сигнальними системами організму, що контролюють імунну систему, обмін речовин і функціональний гомеостаз жирової тканини (Vallianou N., 2019). Отже, власне кишкова мікрофлора наразі розглядається як метаболічно активний орган.

Мікрофлора забезпечує «кінцеві етапи травлення» за рахунок ферментації в кишечнику, і під час цього процесу утворюються коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Надлишок КЛЖК перетворюється на тригліцериди в печінці, накопичення яких може призвести до жирової дистрофії гепатоцитів (Musso G. et al., 2010). Що стосується неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), то роль кишкової мікрофлори в його патогенезі також уже не викликає сумнівів. Насамперед це пов'язано з ендотоксемією, модуляцією метаболізму жовчних кислот (ЖК) у кишечнику та гіперпродукцією ендогенного етанолу (Zhou D. et al., 2019). Ендотоксин являє собою ліпополісахарид (ЛПС) грамнегативних бактерій, і на сьогодні відомо, що він є тригерним фактором системного запалення, який сприяє продукції прозапальних цитокинів. Хронічний системний запальний процес тісно пов'язаний із розвитком багатьох захворювань, у першу чергу метаболічного синдрому. Відтак, «ендотоксинаова агресія» може розглядатися як універсальний фактор патогенезу різних захворювань, що реалізується за рахунок гіперергічного імунного фону з індукцією аутоімунних реакцій (Creely S.G. et al., 2007).

В експериментах було показано, що дієта з високим вмістом жирів призводила до збільшення концентрації ЛПС у плазмі крові внаслідок дисбіозу кишечника (за рахунок переважання грамнегативних мікробів – *Proteobacteria*) (Miura K., Ohnishi H., 2014; Harte A.L. et al., 2012; Hilderbrandt M.A. et al., 2009). У дослідженні був продемонстрований позитивний зв'язок між ЛПС і вмістом у плазмі крові тригліцеридів, інсулінорезистентністю, збільшенням маси тіла та формуванням ЦД 2 типу (Wang F. et al., 2016). Виявлена значима позитивна асоціація між рівнем ЛПС і тяжкістю фіброзу (за даними біопсії) в пацієнтів із НАЖХП (n=237). Так само ендотоксинемія мала пряму кореляцію з індексом маси тіла (ІМТ) (Pang J. et al., 2017).

Що стосується впливу ЖК на розвиток НАСГ, то загалом відомо, що вони відіграють дуже важливу роль у підтриманні гомеостазу тригліцеридів, холестерину та глюкози в печінці, і дисрегуляція їхнього гомеостазу сприятиме виникненню НАЖХП. ЖК мають цикл ентерогепатичної циркуляції, у якому бере участь мікробіота кишечника. У дослідженнях за участю добровольців виявлено позитивну кореляцію між ІМТ та загальною кількістю ЖК у сироватці крові (Fuchs S. et al., 2013). ЖК чинять свій вплив через фарнезодні X-рецептори (FXR), котрі є центральними модуляторами обміну ЖК і ліпідів як у печінці, так і в кишечнику. Зокрема, некон'юговані ЖК, зв'язуючись із FXR та G-протеїн-зв'язаним рецептором жовчної кислоти (TGR5), модулюють процеси витрат енергії, чутливості до інсуліну та синтезу холестерину. Кишкова мікрофлора може змінювати активність FXR у кишечнику, відповідним чином опосередковано впливаючи на метаболізм ліпідів у печінці (Matsubara T. et al., 2013; Sayin S. et al., 2013; Li F. et al., 2013). В експерименті було встановлено, що дієта

з високим вмістом жирів і додаванням антибіотиків зменшує ймовірність розвитку НАЖХП у мишей за рахунок інгібування кишкової сигналізації FXR (Jiang C. et al., 2015). Рівень ЖК у сироватці крові в пацієнтів із НАСГ був підвищеним (у тому числі за рахунок цитотоксичних вторинних кислот), при цьому він асоціювався з високою активністю гепатиту та стеатозу: при стеатозі підвищувався рівень таурохолату, а в міру збільшення активності гепатиту та розвитку лобулярного і портального запалення – рівень глікохолату та тауролітохолату відповідно (Moran-Ramos S. et al., 2017; Prinz P. et al., 2015).

Важливим фактором, який пояснює взаємозв'язок між кишковою мікробіотою та НАЖХП, є продукція ендогенного етанолу, що може бути провокувати розвиток змін у печінці, або спричинити оксидативний стрес, який сприятиме переходу від стеатозу до стеатогепатиту. Було показано, що надмірна кількість у кишечнику *Klebsiella pneumoniae*, яка продукує велику кількість етанолу, може прискорити розвиток НАЖХП, оскільки ендогенний синтез етанолу сприяє утворенню вільних ЖК та оксидативному стресу (Yuan C. et al., 2010).

Наразі найбільш узгоджені дані щодо змін мікробіому кишечника при НАСГ отримані в дослідженнях за участю пацієнтів з ожирінням. Зниження кількості представників типу *Firmicutes* при ожирінні та НАСГ переважно пояснюється зменшенням числа бактерій з родин *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae* з найбільшим скороченням родів *Blautia* і *Faecalibacterium* (Gangarapu V. et al., 2014). Порівняно зі здоровими людьми в осіб з ожирінням та НАСГ відзначається прогресивне збільшення кількості протеобактерій, в основному за рахунок зростання числа представників роду *Enterobacteriaceae* (особливо ешеріхій), кількість котрих прогресивно збільшувалася від ожиріння до НАСГ (Liou A.P. et al., 2013). Збільшення кількості *Bacteroides* і *Ruminococcus* було незалежним предиктором НАСГ та тяжчого фіброзу печінки (Boursier J. et al., 2016).

На сьогодні одним із провідних мікроорганізмів, роль якого активно вивчається при метаболічних захворюваннях, є *Akkermansia muciniphila*: кількість цих бактерій знижується при ожирінні та зворотню кореляє з масою тіла в гризунів і людини (Karlssoon C.L. et al., 2012). Збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* призводить до зниження маси тіла, зменшення сироваткового рівня ендотоксину, покращенню функції кишечного бар'єра, зменшує резистентність до інсуліну за рахунок збільшення синтезу кишкових каннабіоїдів і пептидів (Everard A. et al., 2013). З'ясовано, що метформін сприяє збільшенню чисельності *Akkermansia muciniphila* (Shin N.R. et al., 2014). Також підвищеною рівня *Akkermansia muciniphila* сприяють баріатричні операції (Liou A.P. et al., 2013).

Таким чином, стеатоз печінки та стеатогепатит є захворюваннями, розвиток і прогресування яких прямо залежать від стану мікробіому кишечника.

Основними завданнями в лікуванні стеатозу печінки є зменшення його ступеня, зниження інсулінорезистентності, попередження прогресування стеатозу та зменшення оксидативного стресу. Наріжним каменем лікування НАЖХП, безумовно, є зміна способу життя. При цьому дотримання дієти з обмеженням енергетичної цінності раціону та зменшення споживання продуктів і напоїв із високим вмістом фруктози поряд зі зниженням маси тіла та зменшенням стеатозу печінки досить швидко забезпечують зміни в мікробіомі кишечника. Метою дієтотерапії є поступове зниження маси тіла на 1,5-2 кг на місяць (до 7% і більше) – на тлі цього можливі зворотний розвиток стеатозу печінки. При НАСГ, однак, зниження маси тіла має становити  $\geq 10\%$  від початкової.

Згідно з рекомендаціями (Tsochtzis E.A., Newsome P.N., 2018), медикаментозне лікування НАСГ включає:

- вітамін Е (за відсутності цирозу та цукрового діабету);
- піоглітазон у пацієнтів із ЦД 2 типу;
- статини з метою корекції дисліпидемії та зниження серцево-судинного ризику.

Наразі у ході багатьох досліджень активно вивчаються нові можливості лікування НАСГ, зокрема, за допомогою таких препаратів, як обетихолева кислота, ліраглутид, елафібранор, ценікрівірок. Крім того, враховуючи роль змін мікробіому в прокованні оксидативного стресу, патогенетично обґрунтованим видається застосування в комплексному лікуванні НАСГ із ВПХ адеметіоніну (препарату Гепапрал®), який здатен впливати

на цю ключову ланку патогенезу зазначеного захворювання. Адеметіонін – природна речовина, що ендогенно синтезується переважно в печінці та забезпечує її нормальну функцію, беручи участь у різноманітних клітинних реакціях.

Адеметіонін чинить такі позитивні ефекти (Mato J.M. et al., 2013; Nouredin M. et al., 2015):

- сприяє збільшенню вмісту відновленого глутатіону в мітосомах печінки та інгібує продукцію вільних радикалів і їхніх метаболітів, пригнічуючи реакцію перекисного окислення ліпідів і захищаючи гепатоцити (в тому числі від впливу ендотоксину);
- модулює баланс між про- та протизапальними цитокинами в печінці;
- регулює ріст і проліферацію клітин печінки;
- покращує відтік і продукцію жовчі.

Слід підкреслити, що дефіцит адеметіоніну відзначається при всіх хронічних захворюваннях печінки, у тому числі при НАЖХП. Це призводить до дефіциту глутатіону – основного антиоксидантного й антиоксидичного агента в кровотоці та тканинах (у тому числі в печінці) – і порушення балансу про- та протизапальних цитокинів, що спричиняє виникнення та/або посилення запальних реакцій (Vendemiale G. et al., 1989). Для повноцінного функціонування печінки та стримування структурних змін органа, зумовлених дефіцитом адеметіоніну, необхідно його екзогенне поповнення. Екзогенний адеметіонін – Гепапрал® – поповнює нестачу та стимулює продукцію цієї речовини в організмі, нормалізуючи функцію печінки. При цьому важливо, що застосування препарату Гепапрал® не пригнічує ендогенну продукцію адеметіоніну, а сприяє їй. Додатковими перевагами препарату Гепапрал® є достатньо швидка дія, яка проявляється у вигляді позитивної динаміки біохімічних показників (рівні печінкових ферментів) і зменшенні патологічної втоми, що покращує прихильність пацієнтів до лікування. Ефект терапії препаратом Гепапрал® зберігається протягом 3-6 місяців після закінчення курсу.

Ефективність адеметіоніну (Гепапрал®) при НАЖХП вивчалася в ході низки клінічних досліджень. Так, вона була продемонстрована в рандомізованому клінічному дослідженні за участю 62 хворих на НАЖХП із ВПХ (Booming L. et al., 2011), які протягом 8 тиж отримували або адеметіонін (n=31) перорально в дозі 500 мг 2 р/добу, або вітамін С (n=31) перорально в дозі 200 мг 3 р/добу. Отримані результати засвідчили достовірне зниження рівнів трансаміназ (АСТ та АЛТ) у сироватці крові в основній групі (адеметіонін 1000 мг/добу) порівняно з групою контролю. Крім того, терапія адеметіоніном сприяла достовірному покращенню показників ліпідного профілю крові в пацієнтів із НАЖХП: відзначалася позитивна динаміка рівнів загального холестерину та тригліцеридів. У рамках відкритого порівняльного постмаркетингового клінічного дослідження з оцінки ефективності та безпеки адеметіоніну при корекції функції печінки в пацієнтів зі стеатогепатитом, проведеного на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (Фадеев Г.Д., Гріднев А.Е., 2018), на тлі застосування препарату Гепапрал® у 30 пацієнтів із НАСГ (400 мг/добу внутрішньовенно краплинно протягом 14 днів) було відзначено статистично значиму позитивну динаміку концентрації в сироватці крові ФНП-а, який є маркером запалення.

Таким чином, застосування препарату Гепапрал® у складі комплексної терапії в пацієнтів із НАЖХП і внутрішньопечінковим холестазом сприяє зменшенню клінічних проявів захворювання, нормалізації рівнів прозапальних цитокинів, лабораторних маркерів холестазу та цитолізу, а також покращенню ліпідного профілю крові.

Наявні на сьогодні експериментальні та клінічні дані про застосування адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки дозволяють бачити перспективу його широкого застосування при НАЖХП. Зазвичай Гепапрал® призначається за схемою ступінчастої терапії: спочатку препарат вводиться парентерально в дозі 500-1000 мг/добу протягом 14 днів, після чого переходять на пероральний прийом (2-3 таблетки на день) протягом 8 тиж.

Підготувала Інга Боброва





# Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

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 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза 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 гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, 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 адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. 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 адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результатом якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні 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 прийомом 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 застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну 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. Адеметионін 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 адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, 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 адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну 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; <sup>†</sup> ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза.

**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.

