

## MEDICAL SCIENCES

УДК: 615.244+615.272]:616.36-003.826+616.61-036

**Антонів Альона Андріївна**

доктор медичних наук, доцент каф. внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб,  
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,  
Чернівці, Україна.

**Коцюбійчук Зоряна Ярославівна**

асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб,  
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; лікар-терапевт,  
Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька лікарня  
швидкої медичної допомоги»

### ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

**Антонов Алена Андреевна**

доктор медицинских наук, доцент каф. внутренней медицины,  
клинической фармакологии и профессиональных болезней,  
ВДНЗУ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»,  
Черновцы, Украина.

**Коцюбийчук Звездная Ярославна**

ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней,  
ВДНЗУ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»; врач-терапевт,  
Областное коммунальное некоммерческое предприятие «Черновицкая больница  
скорой медицинской помощи»

### ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**Antoniv A.A.**

MD, PhD, Assistant Professor,

Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases,  
Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University",  
Chernivtsi, Ukraine.

**Kotsiubichuk Z.Ya.**

Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases,  
Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University";  
Therapist, Regional Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Emergency Hospital",  
Chernivtsi, Ukraine.

### TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH OBESITY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

#### **Резюме.**

В результаті досліджень було встановлено, що комплексна терапія хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II ст., що включає S-аденозилметіоніном стабільно усуває клінічні прояви захворювання, інтенсивність цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, гальмує прогресування печінковоклітинної та ниркової дисфункції шляхом оптимізації контролю за фіброзуванням печінки та нирок. Оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічну хворобу нирок I-II ст., що включає S-аденозилметіонін є вищою за ефективністю у відношенні корекції клінічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок.

#### **Резюме.**

В результате исследований было установлено, что комплексная терапия больных на неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения и хронической болезни почек I-II ст, включая S-аденозилметионином стабильно устраняет клинические проявления заболевания, интенсивность цитоллиза, холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома, тормозит прогрессирование печеночнопочечного и почечной дисфункции путем оптимизации контроля за фиброзированием печени и почек. Оптимизация лечения больных на неалкогольный стеатогепатит на фоне ожирения и хронической болезнью почек I-II ст., включая

*S*-аденозилметионин вище по ефективності в отношении корекції клінічних синдромів неалкогольного стеатогепатита і хронічної хвороби нирок.

#### **Summary.**

*As a result of the research, it was found that complex therapy of patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and chronic kidney disease I-II st, including S-adenosylmethionine, stably eliminates clinical manifestations of the disease, the intensity of cytolysis, cholestasis, mesenchymal-inflammatory syndrome, inhibits the progression of hepatic and renal dysfunction by optimizing the control of fibrosis of the liver and kidneys. Optimization of the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and chronic kidney disease of the 1st-2nd stage, including S-adenosylmethionine, is superior to the correction of clinical syndromes of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease.*

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, ожиріння, лікування.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, ожирение, хроническая болезнь почек, лечение

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, obesity, treatment

**Актуальність проблеми.** Медичне та соціальне значення неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) зумовлено високою частотою, ураженням осіб молодого і середнього віку, схильністю до прогресування та розвитком ускладнень як з боку печінки. [1-3]. Коморбідний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі ожиріння досить часто останнім часом звертає на себе увагу як практичних лікарів, так і дослідників [4, 9]. Без корекції клінічних та біохімічних синдромів ураження печінки та нирок шляхом переривання каскаду реакцій взаємообтяження не може йти мова про припинення прогресування їх запалення, фіброзування обох органів та відновлення їхнього функціонального стану [1, 7, 8, 9]. Серед сучасних методів лікування пацієнтів із НАСГ, ожирінням та ХХН важливе місце займає застосування коректорів декількох ланок патогенезу більшості компонентів коморбідності з ймовірною нормалізацією максимальної кількості параметрів гомеостазу [1, 4, 7, 8, 9]. Одним із таких препаратів є *S*-аденозилметионін (SAM), який, згідно з даними літератури, володіє дезінтоксикаційними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими властивостями, здатністю усувати внутрішньопечінковий холестаза, справляти антидепресивний та регенераторний ефекти [1, 2, 3, 5, 10, 12, 13].

**Метою дослідження** було удосконалити спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II стадії шляхом вивчення впливу *S*-аденозилметионіну на клінічний перебіг даних патологій.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 140 хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням I ступеня та ХХН I-II ст. Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів, які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю цитолітичного синдрому НАСГ та стадією ХХН (хронічний неускладнений пієлонефрит із латентним перебігом у фазі стихаючого загострення). Контрольна група (1) (72 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, есенціале Н у якості гепатопротекторного препарату (по 1 капсулі 3 рази в день), канефрон (по 50 мг 3 рази на день) упродовж 90 днів. Друга група (2) (68 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту, метформін по 500 мг 2 рази на день, канефрон (по 50 мг 3 рази на

день), аденозилметионін (Агепта) (SAM) в якості гепатопротекторного препарату (по 200 мг 3 рази на день сублінгвально) упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав (45,8±3,81) років. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України №826 від 06.11.2014р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012). Аналіз клінічних проявів НАСГ та ХХН I-II стадії, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, ультрасонографічних даних досліджували в динаміці через 30, 90 днів лікування, а також через 3 місяці після проведеного лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою *t*-критерію Стьюдента, *F*-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового *U*-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – *T*-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

**Результати дослідження.** Через 30 днів від початку лікування (табл.) було зареєстровано

вірогідне зниження вмісту загального білірубину в крові лише у хворих 2 групи: відповідно у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) із досягненням нормативних меж ( $p > 0,05$ ), у той час, як у хворих 1 групи спостерігалася лише тенденція до його зниження ( $p > 0,05$ ). Через 90 днів лікування зниження було істотнішим: відповідно у 1,8 ( $p < 0,05$ ) із невірогідними змінами в 1 групі. Лише через 3 міс. після лікування у 1-й групі вміст загального білірубину знизився вірогідно, однак нормативних показників так і не досяг ( $p > 0,05$ ), у той час, як у 2 групі показники залишалися в межах нормативних ( $p > 0,05$ ) упродовж усього терміну спостереження.

Вміст кон'югованого білірубину на 30 день лікування у хворих 2 групи зменшився у 1,8 рази із нормалізацією показника ( $p < 0,05$ ), у той час, як у 1 групі зміни були невірогідні ( $p > 0,05$ ), що свідчить про потужні мембранопротекторні властивості сублінгвальної форми SAM та його спроможність усувати синдром цитолізу гепатоцитів та холеста-тичний компонент НАСГ (табл.). Терапія за участі SAM також вірогідно активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубину зі зниженням його вмісту в крові на 30 день лікування – відповідно у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ), на 90 день лікування – у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) і продовжував знижуватись упродовж 3 міс. після лікування ( $p < 0,05$ ), на відміну від

традиційної терапії, де зменшення некон'югованого білірубину через місяць лікування склало 1,2 рази, через 3 місяці лікування – показник знизився у 1,3 рази, однак нормативних значень так і не досяг ( $p < 0,05$ ).

Одним із підтверджень можливості усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ впродовж одного місяця лікування є вірогідне зниження активності АсАТ у крові: відповідно на 11,2 % та 48,4 % ( $p < 0,05$ ), причому, з істотно вищою ефективністю терапії SAM ( $p < 0,05$ ). При спостереженні через 90 днів лікування зниження активності АсАТ було більш суттєве, ніж у перший термін спостереження: відповідно у 1,6 рази та 3,1 рази ( $p < 0,05$ ) із стабільною нормалізацією показника лише у хворих 2 групи ( $p > 0,05$ ). Було встановлено також зниження активності АлАТ на 30 день лікування у хворих 2 групи: відповідно у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) проти лише тенденції до зниження ( $p > 0,05$ ) у 1 групі, з вірогідною міжгруповою різницею ( $p < 0,05$ ). Застосування SAM також справило потужний протизапальний ефект. Так, у хворих 2 групи у динаміці лікування показник тимолової проби знизився у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) із невірогідними змінами у 1 групі ( $p > 0,05$ ); коефіцієнт альбуміни/глобуліни зріс у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) проти тенденції до зростання у 1 групі ( $p > 0,05$ ).

Таблиця

**Показники функціонального стану печінки та нирок у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ХХН I-II ст. у динаміці лікування (M±m)**

Показник	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 90 днів	Через 3 міс. після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,2±1,12	1	35,2±1,03 *	30,9±4,1*	28,9±3,8 *	25,2±3,7/**
		2	35,6±1,08 *	24,8±1,01 **/#	20,2±0,76**/#	19,1±0,73 **/#
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,5±0,25	1	10,2±0,35 *	9,5±0,97 *	8,9±1,10 *	7,4±0,73 */**
		2	10,1±0,37 *	5,7±0,21 **/#	4,7±0,05 **/#	4,6±0,05 **/#
Непрямий білірубін, мкмоль/л	14,7±0,43	1	25,0±1,13 *	21,4±0,27 */**	20,0±0,45 */**	17,8±1,23 **
		2	25,5±1,08 *	19,1±0,35 */**/#	15,5±0,35 **/#	14,5±0,64 **/#
АсАТ, кмоль/год×л	0,39±0,01	1	1,25±0,02*	1,11±0,02 */**	0,8±0,02 */**	0,6±0,03 */**
		2	1,24±0,01 *	0,6±0,01 */**/#	0,4±0,01 **/#	0,4±0,03 **/#
АлАТ, кмоль/год×л	0,38±0,014	1	1,4±0,02 *	1,2±0,08 *	0,8±0,03 */**	0,7±0,05 */**
		2	1,4±0,02 *	0,6±0,02 */**/#	0,5±0,02 */**/#	0,4±0,02 **/#
γ-ГТ, ммоль/год×л	5,22±0,13	1	6,74±0,13 *	6,67±0,19 *	6,22±0,17 *	6,03±0,14 */**
		2	6,73±0,15 *	6,13±0,14 **/#	5,58±0,10 **/#	5,47±0,12 **/#
Загальний білок, г/л	76,13±2,12	1	60,30±2,11*	65,26±2,25 *	66,5±2,39 *	70,3±2,53 **
		2	60,31±1,92*	75,8±2,31**	78,2±2,04 **/#	81,2±2,31 **/#
Тимолова проба, у.о.	2,82±0,13	1	4,30±0,15*	4,24±0,21*	4,13±0,13*	4,01±0,21 *
		2	4,33±0,13*	3,53±0,17 */**/#	3,21±0,07 */**/#	3,09±0,08 **/#
ШКФ, мл/хв	117,0±3,37	1	78,5±3,26*	80,2±3,75*	82,7±3,14*	87,3±3,79*
		2	78,3±3,25*	96,5±2,43 */**/#	100,2±2,64 **/#	105,8±2,28 **/#

Примітки: 1. \* - різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ); 2. \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); 3. # - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 ( $p < 0,05$ ); 4. \*\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 2 ( $p < 0,05$ ).

У динаміці лікування SAM було встановлено вірогідне підвищення білоксинтезувальної функції печінки (вміст альбумінів у 2 групи зріс 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) проти 7,7% ( $p > 0,05$ ) у 1 групі) та вірогідне збільшення вмісту в крові загального білка, відповідно в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) проти в 1,2 рази у 1 групі через 3 місяці після лікування ( $p < 0,05$ ). Таким чином, SAM володіє потужними мембраностабілізуючими властивостями, стабільно усуває прояви цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, підсилює альбумінсинтезуючу функцію печінки у хворих на НАСГ та попереджує втрату альбумінів за умов ХХН I-II ст.

Аналізуючи показники функціонального стану нирок у обстежених хворих в динаміці лікування слід зазначити, що терапія SAM сприяла корекції вірогідно зниженої ШКФ (табл. на 30 день лікування зі зростанням відповідно у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). У віддалений термін спостерігали стабільну нормалізацію показників у хворих 2 групи зі зростанням відповідно у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ).

**Висновок.** Оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічну хворобу нирок I-II ст., що включає S-аденозилметіонін справляє потужні мембраностабілізуючі ефекти щодо уражених гепатоцитів, стабільно усуває клінічні прояви захворювання, інтенсивність цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, гальмує прогресування печінковоклітинної та ниркової дисфункції шляхом оптимізації контролю за фіброзуванням печінки та нирок.

**Перспективною подальших досліджень у даному напрямку** є встановлення ймовірних механізмів впливу S-аденозилметіоніну на інтенсивність оксидативного та нітритивного стресу на перебіг хронічної хвороби нирок та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння.

#### References

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Syitnik K.A. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolvaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. *Suchasna gastroenterol.* 2013; 3 (71): 103-9. [Russian]
2. Bueverov AO, Bogomolov PO. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: obosnovanie

patogeneticheskoy terapii [Non-alcoholic fatty liver disease: rationale for pathogenetic therapy]. *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii.* 2009; 1: 3-9. [Russian]

3. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41

4. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol.* 2007; 47 (1): 135-41. PMID: 17400325. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.013

5. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? *Adv Ther.* 2008; 25 (11): 1141-74.

6. Abenavoli L., Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev. Recent Clin. Trials.* 2014. Vol. 9, Suppl 3. P.134-140.

7. Anstee Q. M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J. of Hepatol.* 2012. Vol. 57, Issue 5. P. 1097-1109.

8. Castera L., Vilgrain V., Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol.10, №11. P. 666-675.

9. Cederbaum A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16, № 11. P.1366-1376.

10. Day C.P., Anstee Q.M., Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10. P. 330-344.

11. Kowdley K.V. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol. Hepatol. (N Y).* 2014. Vol.10, №3. P. 184-186.

12. Lam B., Younossi Z.M. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2010. Vol. 3, №2. P. 121-137.

13. Mazen N., Mato J.M., Shelly C.L. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exper. Biol. and Med.* 2015. Vol. 240. 809-820.