

Сучасні підходи до подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком
с. 15–19

10 запитань та відповідей про паліативну допомогу та знеболення пацієнтів онкологічного профілю в Україні
с. 29–34

Клініко-нейрофізіологічні паралелі когнітивних функцій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з гіпотиреозом. Корекція когнітивних розладів
с. 144–148



Гепат-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Зменшує показники цитолізу печінки вже протягом п'яти днів⁵
- Знижує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький⁶ L-орнітин-L-аспарат



1. Ermolova T. et al., 2009. 2. Korsunskaya I.M. et al., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1996; Zingerenko V.B., 2007; Burtov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Мається на увазі зменшений печінковий показник протягом першого тижня застосування іридино Бурко С.І., і співавт., 2010; Зінгеренко В.В., 2007; Буртов А.В., Борисов А.Ю., 2008. 5. Жарінова В.Ю., Ітрушко К.Н., Бодаревий П.А. та ін., 2015. 6. Застосування оригінального L-орнітину-L-аспарату у морфи в комплексно кардіоциркуляторно патологією і цукровою діабетом 2-го типу. Мікояр, ендокринолог. журн., 8(72): <http://www.mif.ua.com/archive/article/42020.6>. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, 18. Dezember 2018; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Merc Infusionslösungen-Konzentrat Approval no.6718535.00/01; the register no: H1388.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. Склад: Концентрат для розчину для інфузії: 10 мл концентрату містить L-орнітин-L-аспарату 5 г; гранулат: 1 пакет містить L-орнітин-L-аспарату 3 г. Фармакоперативна група: Гепатотропні препарати. Код АТС: A 05BA. Показання до застосування: Концентрат для розчину для інфузії: симптоматичне лікування патентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомом патентної або вираженої печінкової енцефалопатії. Спосіб застосування та дози. Концентрат для розчину для інфузії: застосовується внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі потреби або коли вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепат-Мерц можна змішувати зі значущим інфузійним розчином. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 300 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. Гранулат: вміст 1-2 пакетиків розчинити у достатній кількості рідини (склянки води). Розчин приймати всередину, 2-3 рази на добу. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2-3 місяці. Немас клінічних даних щодо застосування Гепат-Мерц гранулату у дітей. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації аміаку — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навоколенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітинкарбамілтрансферази та карбамілфосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навоколенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та димарбіосиліти містяться у навоколенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активної синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки знизжується на 20% порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патофізіологічно не тільки метаболічна форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинної об'єм глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не притягують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що зніжує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалося покращення снів'ярошення розладу печінки амінокислот до ароматичних. Побічна дія. При дотриманні рекомендацій до Гепат-Мерц побічної дії не перевищує. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, їзди, глюкози. Протипоказання. Підвищена чутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці крові вище 3 мг/100 мл). Категорія відпуску. Концентрат для розчину для інфузії — за рецептом; гранулат — без рецепта. РТ, МОЗ України. UA/0039/02/01. Виробник: Мерц Фарма ІмбХ І Ко. Країна: Мерц Pharma GmbH & Co. KGaA. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal

Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)

1680-3051 (Online)

Засновник і видавець

ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник

Національний університет

охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика

Виходить 6 разів на рік

Заснований у жовтні 1997 р.

№ 2 (160) 2024

Затверджено

Вченою радою Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Протокол № 2 від 14.02.2024 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович

(головний редактор) (Україна)

Березін Олександр Євгенійович (Україна)

Валіпур Аршанг (Австрія)

Гіббс Тревор (Великобританія)

Губергріц Наталя Борисівна (Україна)

Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)

Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)

Коваленко Володимир Миколайович (Україна)

Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)

Корнацький Василь Михайлович (Україна)

Морозова Ольга Григорівна (Україна)

Негріч Тетяна Іванівна (Україна)

Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)

Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)

Слонєцький Борис Іванович (Україна)

Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)

Berezin Alexander E. (Ukraine)

Valipour Arschang (Austria)

Gibbs Trevor (Great Britain)

Gubergrits Natalya B. (Ukraine)

Ivanov Dmitry D. (Ukraine)

Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)

Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)

Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)

Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)

Morozova Olga G. (Ukraine)

Nehrych Tetyana I. (Ukraine)

Nicolaides Andrew N. (Cyprus)

Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)

Slonetsky Boris I. (Ukraine)

Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretska Iveta B.

Київ • МОРІОН • 2024

З ТУРБОЮ ПРО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Дрвеліс — новий контрацептив з єдиним природним селективним естетролом Е4 (NEST)

О.А. Ночвіна..... 5

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки:

чому слід враховувати рівень амонію навіть на початкових етапах

І.Л. Неміш..... 11

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Сучасні підходи до подвійної антитромбоцитарної терапії

у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

П.П. Кравчун, І.П. Дунаєва..... 15

Вибір антиангінального засобу: ранолазин чи нікорандил?

Пошук доказової відповіді

Т.Л. Можина..... 21

Моторні порушення жовчовивідних шляхів: причини, наслідки,

прогноз і віддалений вплив

Д.Ю. Морєва, О.А. Кононенко..... 25

10 запитань та відповідей про паліативну допомогу та знеболення пацієнтів

онкологічного профілю в Україні

Д.С. Полякова..... 29

Деякі практичні аспекти застосування опіоїдних анальгетиків негайного

та подовженого вивільнення при хронічному больовому синдромі

О.А. Сартакова..... 35

Індивідуалізований підхід до лікування стенокардії у жінок

О.А. Сартакова..... 42

Аутоімунні механізми розвитку епілепсії.

Діагностика та лікування на сучасному етапі

Л.М. Танчура..... 49

Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у людей похилого віку

Г.Д. Радченко..... 57

Стратегія комплексної оздоровчої дії при геморої. Сучасна лінійка

багатокомпонентних продуктів

Є.І. Костенко..... 67

Персоніфікована медицина: кому, коли і як?

І.В. Давидова..... 73

Вакцинація як первинна профілактика пухлин, викликаних вірусом

папіломи людини

В.В. Пацко, О.В. Єфіменко, А.В. Лукашенко..... 79

Альфа-ліпоева кислота в лікуванні діабетичної нейропатії:

від РКД до метааналізів та даних реальної клінічної практики

Є.І. Костенко..... 89

Сучасні та ефективні стратегії лікування гострого ішемічного інсульту

едаровоном: огляд доказових даних

С.П. Московко, Д.П. Погорілий, Ю.В. Власійчук..... 95

Досвід інгаляційного використання гіпертонічного 3% розчину натрію

хлориду у дітей в світовій практиці

С.І. Ільченко..... 101

Сучасні підходи до патогенетичного лікування пацієнтів

із шкірними бородавками та гіперкератозами

О.А. Сартакова..... 105

«Антибіотикотерапія та фітопрепарати»: результати дослідження..... 111

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Клінічний випадок синдрому Клейне — Левіна: що робити?

М.Я. Орел, Т.І. Ілляш..... 117

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вплив дапагліфлозину на смертність пацієнтів із серцевою недостатністю:

результати об'єднаного аналізу даних досліджень DAPA-HF і DELIVER..... 121

Ефективність та безпека комплексу Інтеларія у пацієнтів з легкими

когнітивними порушеннями судинного генезу

М.Ю. Дельва, І.І. Дельва, Н.В. Литвиненко, В.А. Пінчук, Г.Я. Силенко, А.М. Кривчун,

К.В. Гринь, К.А. Таряник, Т.І. Пурденко, О.Є. Паленка, С.П. Іващенко..... 125

Ефективність комплексу Вертебра у пацієнтів із неспецифічним боєм

у спині (ускладненням остеохондрозу): рандомізоване контрольоване

клінічне дослідження

О.О. Довгань, Г.К. Кірдогло..... 131

Комплексне хірургічне лікування рецидивних гриж живота, поєднаних

з норицями передньої черевної стінки

К.Д. Деркач, О.М. Коваль..... 135

Зміни біохімічних показників крові у хворих на остеоартроз колінного

суглоба ІV стадії двох вікових груп

О.М. Магомедов, Т.І. Осадчук, О.А. Костогряз, О.В. Хиць..... 138

Провідні фактори ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу

І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, А.І. Зозуля, Л.Б. Пархоменко..... 141

Клініко-нейрофізіологічні паралелі когнітивних функцій

у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з гіпотиреозом.

Корекція когнітивних розладів

М.І. Лєсів, Т.Д. Грицюк..... 144

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки: чому слід враховувати рівень амонію навіть на початкових етапах

І.Л. Неміш

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) — найпоширеніше хронічне захворювання печінки, яке уражує близько $\frac{1}{4}$ дорослого населення світу. У патогенезі її розвитку особливу увагу варто приділити гіперамоніємії, яка виникає внаслідок порушення синтезу сечовини в печінці та роботи системи глутамін/глутамат. При МАЖХП накопичення амонію в тканині органа та крові призводить до розвитку запалення, активації зірчастих клітин, стимуляції фіброгенезу та «німого» прогресування захворювання до неалкогольного стеатогепатиту з можливою подальшою трансформацією хвороби в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному. Крім того, гіперамоніємія може впливати на м'язову функцію через токсичний ефект амонію на нервову систему, що може спричинити розвиток саркопенії. Тому моніторинг рівня амонію в крові на початкових етапах МАЖХП дозволяє вчасно виявити порушення функції печінки, що відкриває можливість для вжиття ранніх лікувальних заходів, спрямованих на зниження навантаження на печінку та запобігання розвитку неврологічних ускладнень. Сьогодні жоден препарат не є ліцензованим і схваленим для лікування МАЖХП, проте тривають дослідження в цьому напрямку. Існують дані, що зниження рівня амонію при МАЖХП може зменшити прогресування захворювання. Одним із таких лікарських засобів є L-орнітин L-аспартат, представлений на фармацевтичному ринку України оригінальним препаратом Гепа-Мерц. Цей препарат характеризується подвійним механізмом дії, має гепатопротекторні властивості та здатність знижувати рівень амонію у крові, що може сприяти ранньому його впливу на фактори запуску процесу фіброгенезу та «німого» прогресування МАЖХП, що дозволить покращити прогноз для цієї групи пацієнтів у майбутньому.

Ключові слова: метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, гіперамоніємія, лікування, L-орнітин-L-аспартат, Гепа-Мерц.

Вступ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) — найпоширеніше хронічне захворювання печінки, яке уражує близько $\frac{1}{4}$ дорослого населення світу та знижує пов'язану зі здоров'ям якість життя пацієнтів. Основною ознакою МАЖХП є стеатоз печінки, який визначають при накопиченні $>5\%$ жиру в гепатоцитах, що підтверджується за допомогою методів візуалізації або гістологічного дослідження за відсутності даних анамнезу про надмірне вживання алкоголю, наявності вірусного гепатиту та/або таких факторів, як прийом стеатогенних препаратів. МАЖХП тісно пов'язана з іншими метаболічними порушеннями, особливо наявністю резистентності до інсуліну, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням. Крім того, МАЖХП підвищує ймовірність розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Зі зростанням поширеності метаболічних розладів захворюваність на МАЖХП з кожним роком зростає, що ще більше підвищує ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань та смерті.

Декілька недавніх досліджень кількісно оцінили глобальну поширеність МАЖХП, повідомляючи, що поширеність захворювання серед дорослих становила близько 30–33% [1]. Були також спроби спрогнозувати поширеність МАЖХП, але такі дослідження здебільшого ґрунтувалися на прогнозуванні поширеності ожиріння та/або проводилися тільки в окремих країнах. Дані систематичного огляду та метааналізу 63 досліджень і 1 201 807 осіб свідчать, що захворюваність на МАЖХП зростає та є вищою серед чоловіків та осіб з надмірною масою тіла або ожирінням [2]. Тому актуальним є раннє виявлення, діагностика та лікування МАЖХП.

Патогенез розвитку МАЖХП

У здоровому організмі надходження жирних кислот до печінки залежить від розпаду тригліцеридів у жировій тканині.

Згодом печінка елімінує жирні кислоти для генерації інертних тригліцеридів, які потрапляють у кровообіг у формі ліпопротеїдів дуже низької щільності або тимчасово залишаються в клітинах печінки у вигляді крапель ліпідів. При надлишку вуглеводів відзначається їх перетворення в жирні кислоти шляхом ліпогенезу *de novo*, які накопичуються безладним чином у печінці та є основним джерелом жирних кислот для печінки при МАЖХП. Жирні кислоти, які надмірно продукуються шляхом ліпогенезу *de novo*, можуть генерувати ліпотоксичні речовини, включаючи лізофосфатидилхолін, лізофосфатидну кислоту, цераміди та діацилгліцероли. Тривала продукція ліпотоксичних речовин викликає стрес ендоплазматичного ретикулу, запалення, мітохондріальну дисфункцію, пошкодження гепатоцитів і вироблення профіброгенних активаторів зірчастих клітин печінки. Разом ці явища індукують гістологічні зміни при МАЖХП, включаючи прогресуючий неалкогольний стеатогепатит, фіброз, цироз і гепатоцелюлярну карциному (рисунок) [3].

Окрему увагу в патогенезі МАЖХП сьогодні варто приділити зниженню синтезу сечовини як патогенного механізму детоксикації амонію. Порушення активності циклу сечовини, ймовірно, спричинене епігенетичним пошкодженням генів ферментів циклу сечовини та посиленням старінням гепатоцитів. При порушенні синтезу сечовини в печінці та роботи системи глутамін/глутамат амоній накопичується в тканині органа та крові, що продемонстровано як на моделях тварин, так і у пацієнтів з МАЖХП. Накопичення амонію в гепатоцитах призводить до розвитку запалення, активації зірчастих клітин і фіброгенезу, що може бути важливим механізмом переходу стеатозу в стеатогепатит та у подальшому — у цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярну карциному. Підвищення рівня амонію у крові також негативно впливає на роботу інших органів. Так, найчастіше розвиваються когнітивні порушення. Крім того, гіперамоніємія може впливати на м'язову функцію через

Рисунок Спектр МАЖХП [3]



токсичний ефект амонію на нервову систему, що може спричинити розвиток саркопенії. Гіперамоніємія також впливає на імунну систему, що пов'язано з токсичним ефектом на нейрони та нейротрансмітери в центральній нервовій системі та може призвести до порушення функціонування гіпофіза та гіпоталамуса, які регулюють виділення гормонів, включаючи гормони, що впливають на роботу імунної системи [4].

Неінвазивна діагностика МАЖХП

Зі зростанням поширеності МАЖХП розробка надійних і практичних інструментів для її діагностики під час скринінгу захворювання є дуже важливою для раннього виявлення та ефективної терапії. Раннє виявлення МАЖХП може допомогти застосувати відповідні засоби профілактики для запобігання прогресуванню захворювань печінки. Неінвазивним маркером оцінки стеатозу печінки є визначення індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index — FLI), який визначають на основі вимірювання індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії, рівня тригліцеридів у сироватці крові та γ -глутамілтрансферази. Значення показника FLI <30 виключає наявність ожиріння печінки, значення 30–60 свідчить про можливу наявність стеатозу та необхідність подальших досліджень, а ≥ 60 — про певний прогноз щодо розвитку стеатозу печінки. Недоліком цього методу є його недостатня точність щодо прогнозування розвитку стеатозу та неможливість провести класифікацію ризиків розвитку захворювання [5]. Іншим неінвазивним маркером діагностики стеатозу є шкала стеатозу печінки при МАЖХП (non-alcoholic fatty liver disease liverfat score — NLFS), який визначають на основі оцінки рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ), співвідношення АсАТ до аланінамінотрансферази (АлАТ) та рівня інсуліну в сироватці крові натще. Чутливість цього методу діагностики становить 86%, специфічність — 71%. NLFS дозволяє ідентифікувати МАЖХП за допомогою доступних клінічних і лабораторних даних, що допомагає ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку захворювання [6]. Розрахунок індексу стеатозу печінки (hepatic steatosis index — HIS) проводять на основі показників АлАТ, АсАТ, ІМТ, статі, наявності цукрового діабету. Чутливість цього методу становить 92% [7]. Іншим неінвазивним маркером оцінки стеатозу є тест накопичення ліпідів (Lipid Accumulation Product — LAP), який розроблений для виявлення жирової дистрофії печінки та ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Оцінку за тестом LAP проводять на основі даних про стать пацієнта, окружність талії та рівень тригліцеридів [3]. Іншим неінвазивним методом діагностики стеатозу є стеатотест, який проводять на основі даних про вік, стать, рівні апоглобіну-а₁, α_2 -макроглобуліну, АлАТ, загального білірубину, холестерину, γ -глутамілтранспептидази, глюкози, гаптоглобіну та тригліцеридів. Результат тесту 0–0,37 свідчить про відсутність стеатозу, 0,38–0,56 — про наявність мінімального стеатозу (стеатоз гепатоцитів становить <5% гепатоцитів), 0,57–0,68 — про помірний стеатоз (6–32% гепатоцитів зі стеатозом) та 0,69–1,00 — про виражений стеатоз (33–100% гепатоцитів зі стеатозом) [8].

У діагностиці стеатозу широко використовують ультразвукову діагностику, чутливість та специфічність якої становить 84,8 і 93,6% відповідно у виявленні ≥ 20 –30% жиру в печінці. Однак точність методу є низькою в оцінці $\geq 5\%$ гепатоцитів зі стеатозом та у пацієнтів з ожирінням та вираженим фіброзом. Для неінвазивної оцінки ступеня жирової інфільтрації в печінці використовують індекс CAP (Controlled Attenuation Parameter), який визначають тим самим пристроєм, який використовують для вимірювання ступеня фіброзу в печінці (FibroScan). Цей метод дозволяє швидко та неінвазивно оцінити ступінь жирової інфільтрації в печінці, що є важливим для діагностики та моніторингу МАЖХП. Неінвазивним методом кількісної оцінки ступеня жирової інфільтрації в печінці є магнітно-резонансна томографія, яка запропонована як альтернатива біопсії печінки при МАЖХП (наприклад стеатогепатиті або фіброзі), оскільки ця методика дозволяє визначати наявність стеатозу на рівні ураження 5,56% гепатоцитів [3].

Роль амонію на початкових стадіях МАЖХП

Сьогодні також широко обговорюють прогностичне значення визначення рівня амонію в сироватці крові при МАЖХП, яка характеризується порушенням синтезу сечовини, та призводить до розвитку гіперамоніємії. У нормі амонію виділяється печінкою шляхом синтезу сечовини. При порушенні роботи циклу синтезу сечовини концентрація амонію в печінці зростає, а глутамінсинтетаза сприяє синтезу глутаміну. Щойно синтезований глутамін вивільняється в кров, потрапляє в печінку і метаболізується до глутамату та амонію [9]. М. Azagra та співавтори (2022) зазначають про наявність прямої кореляції між концентрацією амонію в крові та стадією МАЖХП, тобто при прогресуванні захворювання рівень амонію підвищується [10]. L. Valcar та співавторами (2023) показано, що визначення рівня амонію має прогностичне значення щодо розвитку печінкової декомпенсації, непланової госпіталізації пацієнтів у зв'язку з виникненням гострої або хронічної печінкової недостатності та смертності, пов'язаної з прогресуванням захворювання печінки [11]. В іншому дослідженні повідомляли, що навіть на ранніх стадіях розвитку фіброзу печінки в осіб з МАЖХП відмічали набряк астроцитів та, можливо, навіть нейродегенеративні зміни, спричинені підвищеним рівнем амонію [12]. Тобто рівень амонію в крові може бути корисним інструментом на початкових етапах діагностики МАЖХП, а високий його рівень — слугувати одним із маркерів погіршення функції печінки в поєднанні з клінічними симптомами та іншими лабораторними та інструментальними дослідженнями. Моніторинг рівня амонію в крові на початкових етапах МАЖХП дозволяє вчасно виявити порушення функції печінки, що відкриває можливість для вжиття ранніх лікувальних заходів, спрямованих на зниження навантаження на печінку та запобігання розвитку неврологічних ускладнень.



Тактика лікування МАЖХП

Лікування МАЖХП є мультимодальним заходом, спрямованим на багато аспектів, включаючи зменшення маси тіла, зміну способу життя та фармакотерапевтичне лікування. Спеціального препарату для терапії МАЖХП наразі немає, однак поширена думка, що зменшення маси тіла, зміна способу життя, підвищення фізичної активності, припинення тютюнопаління та вживання алкоголю чинять позитивний вплив на лікування МАЖХП [3].

Сьогодні жоден препарат не є ліцензованим і схваленим для лікування МАЖХП, проте тривають дослідження в цьому напрямку. А. Rojas та співавтори (2022) вважають, що зниження рівня амонію може знизити прогресування МАЖХП шляхом детоксикації амонію, не пов'язаного із сечовиною, і, таким чином, знизити активацію зірчастих клітин печінки. Одним із таких лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України, є L-орнітин L-аспартат (оригінальний препарат Гепа-Мерц). Цей препарат широко застосовують у лікуванні гіперамоніємії при ЦП, гострій печінковій недостатності та печінковій енцефалопатії. Застосування L-орнітину L-аспартату забезпечує детоксикацію амонію з одного боку шляхом підвищення синтезу сечовини та з іншого — шляхом підвищення синтезу глутаміну через активацію ферменту глутамінсинтази. Крім того, глутамат, отриманий з L-орнітину L-аспартату, може перетворюватися на глутатіон, який є потужним антиоксидантом. На додаток до прямого впливу L-орнітину L-аспартату на печінку через посилене видалення амонію та покращену антиоксидантну здатність можуть відмічатися непрямі гепатопротекторні ефекти через часткову реверсію саркопенії та утворення оксиду азоту з L-аргініну, що зумовлює покращення мікроциркуляції в печінці [13]. Тобто препарат має подвійний механізм дії, сприяючи забезпеченню детоксикації амонію та гепатопротекції при хронічних захворюваннях печінки (наприклад МАЖХП). Майже 2 десятиліття тому було показано, що застосування L-орнітину L-аспартату може знизити сироваткові рівні АсАТ, АлАТ і γ -глутамілтранспептидази на 70% при хронічних захворюваннях печінки, при цьому більш виражену ефективність препарату відзначали у пацієнтів із жировою дистрофією печінки порівняно з хворими на ЦП. У 1167 пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, зокрема ЦП (n=378), жировою дистрофією печінки (n=648), хронічним гепатитом (n=253) та клінічно пов'язаними симптомами, які отримували різні дози L-орнітину L-аспартату протягом різних періодів лікування, спостерігали за показниками ефективності та безпеки. У загальній популяції, а також у підгрупах, рівні ферментів, що свідчать про активність запалення, — АсАТ, АлАТ, а також γ -глутамілтрансферази, знизилися. У той самий час вираженість клінічних симптомів печінкової енцефалопатії та втоми помітно зменшилася. Зниження рівня від вихідного значення, яке може бути досягнуто терапевтичним шляхом, залежить від періоду лікування та застосовуваної дози L-орнітину L-аспартату. Пацієнти з хорошим комплаєнсом та утриманням від вживання алкоголю досягли найбільш вираженого терапевтичного ефекту. 87% лікарів оцінили ефективність L-орнітину L-аспартату як дуже хорошу або хорошу. Побічні реакції відмічені лише у 1,6% випадків. Таким чином, завдяки доведеній ефективності та хорошій переносимості в плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях L-орнітин L-аспартат рекомендований для симптоматичного лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, які не відповіли на немедикаментозні втручання [14]. У дослідженні за участю 72 пацієнтів, які отримували L-орнітину L-аспартат протягом 12 тиж, виявили значне зниження рівня АлАТ разом зі значним зниженням рівня тригліцеридів на тлі МАЖХП [15].

В іншому дослідженні застосування L-орнітину L-аспартату також покращило мікроциркуляцію печінки за наявності легкого фіброзу, за даними транзиторної еластографії, у 78 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом [16]. Крім того, сьогодні широко обговорюють можливість застосування таких лікарських засобів у лікуванні МАЖХП, як піоглітазон, вітамін Е, агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. На додаток до вищезазначених препаратів у III фазі клінічних досліджень проводиться вивчення таких препаратів: обітихолева кислота, ланіфібранор, ресметиром і семаглутид [3].

Таким чином, визначення рівня амонію в крові на початкових етапах МАЖХП є важливим з клінічної та діагностичної точок зору, оскільки дозволяє оцінити функцію печінки та визначити ризик розвитку неврологічних ускладнень, що може сприяти ранньому його впливу на фактори запуску процесу фіброгенезу та «німого» прогресування МАЖХП, що дозволить покращити прогноз для цієї групи пацієнтів у майбутньому.



UA-HEME-PUB-032024-075

Список використаної літератури

- Riazhi K., Azhari H., Charette J.H. et al. (2022) The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 7(9): 851–861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- Quek J., Chan K.E., Wong Z.Y. et al. (2023) Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroent. Hepatol.*, 8: 20–30.
- Yin X., Guo X., Liu Z. et al. (2023) Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 24: 2844. doi: 10.3390/ijms24032844.
- Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A.J. et al. (2023). Role of ammonia in NAFLD: an unusual suspect. *JHEP Rep.*, 5(7): 100780. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100780.
- Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. (2006) The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.*, 6: 33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
- Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. (2009) Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterol.*, 137: 865–872.
- Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. (2010) Hepatic steatosis in-dex: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.*, 42: 503–550.
- Poynard T., Ratziu V., Naveau S. et al. (2005) The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp. Hepatol.*, 4: 1–10.
- Rojas A., García-Lozano M.R., Gil-Gómez A. et al. (2022) Glutaminolysis-ammonia-urea Cycle Axis, Non-alcoholic Fatty Liver Disease Progression and Development of Novel Therapies. *J. Clin. Transl. Hepatol.*, 10(2): 356–362.
- Azagra M., Pose E., De Chiara F. et al. (2022) Ammonium quantification in human plasma by proton nuclear magnetic resonance for staging of liver fibrosis in alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *NMR Biom.*, 35: e4745.
- Balcar L., Krawanja J., Scheiner B. et al. (2023) Impact of ammonia levels on outcome in clinically stable outpatients with advanced chronic liver disease. *JHEP Rep.*, 5(4): 100682. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100682.
- Kjærgaard A.C.D., Mikkelsen C.W., Wernberg L.L. et al. (2021) Cognitive dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease—current knowledge, mechanisms and perspectives. *J. Clin. Med.*, 10: 673. doi: 10.3390/jcm10040673.
- Canbay A., Sowa J.P. (2019) L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs*, 79(Suppl. 1): 39–44.
- Grünger K., Lambert-Baumann J. (2001) Efficacy of L-ornithin-L-aspartate-granules in chronic liver diseases. *Die Medizinische Welt*, 52(7): 219–226.
- Butterworth R.F., Canbay A. (2018) Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. *Digest. Dis.*, 37(1): 63–68. doi: 10.1159/000491429.
- Ermolova T., Ermolov S. (2018) Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine-L-aspartate at the chronic liver diseases patients. *J. Hepatol.*, 68: S585–S586.