

Г.А. Анохіна

Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ЯК МУЛЬТИСИСТЕМНЕ МЕТАБОЛІТНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме

У статті наведено результати проведення оцінки ефективності модифікації харчування, фізичної активності, препаратів Антралю, Діаформіну та Гепаргіну в лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Проведено дослідження 25 хворих на НАСГ на тлі ожиріння віком від 28 до 52 років, серед яких жінок було 17 (85%), чоловіків — 8 (25%). Крім загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, визначали індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), за допомогою ультразвукового дуплексного сканування виміряли товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМСА) екстракраніальних відділів сонної артерії, у крові визначали показники функціонального стану печінки, вміст ліпідів, глікованого гемоглобіну, С-реактивного білка. В обстежених хворих мав місце абдомінальний тип ожиріння: ІМТ становив $34,81 \pm 1,25$ кг/м², ОТ — $115,82 \pm 2,31$ см; після лікування ІМТ зменшився до $30,34 \pm 1,37$ кг/м², а ОТ — до $106,17 \pm 1,32$ см ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ виявлено підвищення в крові активності АЛТ, АСТ, ГГТП, після лікування показники в нормі ($p < 0,05$ для всіх показників). Тривалість лікування становила 6 місяців. Основою лікування хворих на НАСГ є модифікація харчування та способу життя. Медикаментозна терапія хворих на НАСГ має включати середники, які мають протизапальну та метаболітну дію, а саме препарати Антраль, Гепаргін і Діаформін, які справляють позитивний вплив як на печінку, так і на судинну стінку. Контроль за ефективністю лікування хворих на НАЖХП має включати не тільки традиційні аналізи крові на активність трансаминаз та вміст ліпідів, але й такі важливі для профілактики прогресування атеросклерозу показники, як HbA1c, С-реактивний білок, ТКІМСА. Після лікування в крові зменшився вміст ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ та підвищилась концентрація ХС ЛПВЩ, КА знизився з $5,20 \pm 0,13$ до $3,27 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), зменшився відсоток HbA1c ($p < 0,05$), вміст С-реактивного білка ($p < 0,05$) і ТКІМСА з $1,05 \pm 0,05$ до $0,75 \pm 0,03$ мм.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, стеатоз, фіброз.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш частою причиною хронічного захворювання печінки, яке охоплює гепатоцелюлярний стеатоз, стеатогепатит, що закінчується цирозом печінки і гепатоцелюлярною карциномою. Частота НАЖХП серед дорослого населення світу становить від 17 до 46%. Клінічне значення НАЖХП обмежується не тільки ураженням печінки, але й високою частотою розвитку цукрового діабету типу 2, серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок (ХХН) тощо. Розвиток НАЖХП асоційований із такими захворюваннями, як нічне апное, підвищений ризик колоректального раку, синдром полікістозних яєчників, псоріаз [24].

Дані метааналізів свідчать про те, що наявність НАЖХП збільшує загальну смертність на 57%, в основному за рахунок серцево-судинних ката-

© Г.А. Анохіна

строф, викликає дворазове підвищення розвитку ХХН та цукрового діабету типу 2 [25]. Стурбованість викликає збільшення поширеності НАЖХП у дітей і підлітків. Результати проведених досліджень показали, що поширеність НАЖХП у дітей становить 3%, а в дітей з ожирінням — 53%.

Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖХ) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). У більшості випадків НАЖХП перебігає у формі стеатозу печінки. При стеатозі печінки жирова інфільтрація носить позаклітинний характер і відсутня типова для стеатогепатиту балонна дегенерація гепатоцитів. Для стеатогепатиту, крім балонної дегенерації, типовий розвиток різних позаклітинних ознак запалення: лейкоцитарної інфільтрації (частіше в ІІІ зоні, рідше — перипортальної) і осередкового фіброзу. Вміст тригліцеридів (ТГ) при НАЖХП може досягати 40%

від маси печінки (при нормі близько 5%) [1]. На сьогодні більшість дослідників вважають НАЖХП чинником, який сприяє розвитку та прогресуванню багатьох захворювань, включаючи хвороби серцево-судинної системи.

Пацієнти з діагностованою НАЖХП мають вищу поширеність ішемічної хвороби серця, ступінь тяжкості якої, за даними коронарної ангіографії, більше корелює з тяжкістю НАЖХП, ніж із традиційними чинниками ризику [26, 32, 47, 49]. Результати метааналізу семи досліджень, які включали 3500 осіб, показали, що вираженість НАЖХП корелює зі збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії та поширеністю атеросклеротичних бляшок. Відзначено розлад ендотелій-залежної потік-опосередкованої вазодилатації, а також збільшення раннього маркера субклінічного атеросклерозу товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії у хворих, яка не залежала від інших відомих чинників ризику серцево-судинних захворювань, таких як куріння, гіпертонія тощо [3, 6, 12, 18, 19]. Виявлено, що зміни товщини інтима-медіа сонної артерії виникають уже на ранніх стадіях гістологічно доведеного стеатозу печінки і прогресують у міру прогресування гістологічних проявів НАЖХП, незалежно від класичних чинників серцево-судинного ризику і компонентів метаболічного синдрому (МС) [2, 14, 35, 43, 48]. Вивчення жорсткості судин, за даними оцінки швидкості поширення пульсової хвилі, показало, що у хворих на НАЖХП різного ступеня тяжкості за результатами індексів стеатозу й фіброзу відзначалися зміни швидкості пульсової хвилі, корелюючи з індексом фіброзу печінки [21, 26, 31].

Наявність НАЖХП негативно впливає на функціональний стан міокарда. У пацієнтів із НАЖХП значуще вищий ступінь гіпертрофії лівого шлуночка [11]. Виявлено, що тяжкість структурно-функціональних порушень із боку серця, а саме розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний об'єм, тиск у легеневій артерії, корелює з вираженістю ураження печінки за шкалою MELD [34]. Згідно з результатами ехокардіографічного дослідження навіть у молодих пацієнтів із НАЖХП виявляють ознаки дисфункції лівого шлуночка, а за даними магнітно-резонансної спектроскопії з фосфором-31 — порушення енергетичного метаболізму міокарда [27]. Одне з досліджень показало, що має місце позитивний кореляційний взаємозв'язок між стадією діастолічної дисфункції, вираженістю стеатогепатозу й інсулінорезистентністю [11]. Подовження інтервалу QT вважається предиктором серцево-судинної смертності в загальній популяції, супроводжується підвищенням ризику розвитку злоякісних аритмій і раптової смерті [33, 37]. Подовження інтервалу QT у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з тяжкістю НАЖХП. Коригування куріння, жи-

вання алкоголю, зниження ІМТ, артеріальної гіпертензії не послаблювало зв'язок між НАЖХП і збільшеним інтервалом QT [46].

Збільшення активності запального процесу в печінці та показників хронічного системного запалення відіграє важливу роль у прогресуванні НАЖХП та асоційованих захворювань. Важливим чинником є порушення ліпідного обміну, яке завжди має місце при НАЖХП. Дані про високий ризик розвитку загрозливих для здоров'я та життя хворих на НАЖХП ускладнень інших органів і систем стали підставою для створення у 2016 році спільних клінічних практичних гайдлайнів Європейського товариства з вивчення захворювань печінки (EASL), Європейського діабетологічного товариства (EASL) і Європейського товариства з вивчення ожиріння (EASO) щодо лікування хворих на НАЖХП [24].

Серед механізмів накопичення жиру в печінці має значення:

- збільшення надходження жиру і вільних жирних кислот (ВЖК) з їжею або з жирової тканини, чому сприяє інсулінорезистентність, терапія глюкокортикоїдами, голодування;
- посилення синтезу ВЖК у печінці при надмірному харчуванні, особливо надлишку в раціоні вуглеводів (зокрема, продуктів, у яких міститься фруктоза);
- синдром мальабсорбції різної етіології, еюноілеоанастомоз, включаючи виконання баріатричних операцій;
- пригнічення процесів β-окислення ВЖК у мітохондріях гепатоцитів при дефіциті карнітину та інших кофакторів;
- зменшення синтезу апопротеїнів, необхідних для утворення ЛПДНЩ при білковій недостатності, голодуванні, синдромі мальабсорбції, зниженні білоксинтетичної функції печінки при впливі різноманітних токсинів, вагітності, спадкових дефектах ферментів;
- підвищення вмісту в печінці ефірів холестерину в результаті зниження активності лізосомального ферменту кислоти ліпази внаслідок спадкових дефектів;
- пригнічення окислення ВЖК та екскреції ефірів холестерину з жовчю при холестази, генетичних порушеннях глюкуронізації [3, 7].

Надлишкові ВЖК у гепатоцитах перетворюються в ТГ, а також включаються до складу ефірів із холестерином і мембранних фосfolіпідів. Дослідження з використанням ізотопів показує, що приблизно 60% вмісту тригліцеридів печінки отримані з ВЖК, які надходять із жирової тканини. Це свідчить про те, що ожиріння, особливо абдомінальне, та інсулінорезистентність є основними причинами жирової інфільтрації печінки. На частку харчового жиру в розвитку стеатозу печінки припадає 14%, на інші причини — 26% [10].

Накопичення в печінці надмірної кількості ВЖК та ТГ підсилює процеси вільнорадикального окислення і тригліцеридів з утворенням великої кількості продуктів, які супроводжують окислювальний стрес, що призводить до утворення малондальдегіду і 4-гідроксинафталу, які індують запалення, знижують антиоксидантну активність глутатіону, активують зірчасті клітини печінки, які є основними продуцентами колагену. Руйнування клітинних мембран активує запальні процеси, підвищує синтез прозапальних цитокінів, таких як: фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β . Прозапальні цитокіни стимулюють хемотаксис нейтрофілів, апоптоз та некроз гепатоцитів, утворення тілець Меллорі й активацію зірчастих клітин, що призводить до розвитку фіброзу та цирозу печінки. Запалення та фібротизація печінки погіршують мікроциркуляцію, викликають гіпоксію тканин печінки, що сприяє прогресуванню НАЖХП аж до розвитку цирозу. Лікування хворих на НАЖХП має максимально усувати причини розвитку захворювання, впливати на патогенетичні механізми формування та прогресування НАЖХП. Основними цілями терапії НАЖХП є усунення патологічного процесу в печінці, попередження прогресування серцево-судинної патології, поліпшення якості та збільшення тривалості життя.

Основне місце в лікуванні хворих на НАЖХП посідає модифікація способу життя, яка включає корекцію харчування та збільшення фізичної активності. Звертається особлива увага на необхідність дотримання дієти з підвищеним вмістом вітамінів, обмеженням вуглеводів, що легко засвоюються, жирів, а також продуктів, особливо багатих на трансжирні кислоти, смажених, копчених та консервованих. Перевагу серед харчових джерел вуглеводів слід віддавати складним вуглеводам — овочам, особливо низькокрохмальним, та обмежити вживання харчового жиру до нижньої фізіологічної межі. Харчування має бути повноцінним за вмістом вітамінів, мінералів, антиоксидантів та клітковини. Зниження маси тіла на 7-10% сприяє позитивній динаміці показників функціонального стану печінки, ліпідного обміну, глікованого гемоглобіну та зниженню артеріального тиску, а також гістологічної картини печінки. Модифікацію способу життя проводимо за рахунок помірної, регулярної й адекватної для кожного пацієнта збільшення фізичної активності — прогулянка, скандинавська ходьба, біг підтюпцем, плавання тощо.

Мета дослідження — оцінка ефективності лікувального комплексу, який, крім модифікації стилю життя, включав Антраль у дозі по 600 мг на добу впродовж 4 тижнів, Діаформін у дозі 1000 мг на добу та Гепаргін у дозі по 1 фл. на добу впродовж трьох місяців у хворих на НАСГ.

Матеріали та методи

Проведено дослідження 25 хворих на НАСГ на тлі ожиріння віком від 28 до 52 років, серед яких жінок було 17 (85%), чоловіків — 8 (25%). Проводили опитування хворих, загальноприйнятні клінічні, включаючи визначення індексу маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), лабораторні та інструментальні дослідження. Визначали в крові вміст загального білірубіну, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (γ -ГГТП), загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), глікованого гемоглобіну, С-реактивного білка. За допомогою ультразвукового дуплексного сканування виміряли товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМСА) екстракраніальних відділів сонної артерії. Тривалість лікування становила 3 місяці.

Результати та їх обговорення

Хворі звернулись по медичну допомогу з приводу ожиріння, жоден із пацієнтів не спостерігався в лікарів, вважаючи себе практично здоровими. У клініці переважали скарги на підвищену втомлюваність, сонливість у денний час, метеоризм, збільшення маси тіла. При ультрасонографії у всіх хворих виявлені сонографічні ознаки жирової інфільтрації печінки. Визначення ІМТ показало, що він підвищений та становить $34,81 \pm 1,25$ кг/м², ОТ — $115,82 \pm 2,31$ см. Вказані антропометричні показники свідчили про те, що в обстежених нами хворих мав місце абдомінальний тип ожиріння. Через три місяці після лікування у хворих на НАСГ ІМТ зменшився і становив $30,34 \pm 1,37$ кг/м², а ОТ зменшився до $106,17 \pm 1,32$ см ($p < 0,05$).

Визначення біохімічних показників функціонального стану печінки у хворих на НАСГ виявило підвищення в крові активності АЛТ, АСТ, ГГТП ($p < 0,05$ для всіх показників).

Після лікування відмічено зниження активності АЛТ, АСТ та ГГТП, а також зменшився вміст С-реактивного білка, що свідчило про протизапальну ефективність призначеного лікування завдяки препарату Антраль, який має виражену пролонговану протизапальну, а також імуномодуючу дію. Сьогодні розуміння патогенезу атеросклерозу вийшло за межі ролі гіперхолестеринемії як провідного механізму процесу. Доведений також зв'язок між системним запаленням, що супроводжується підвищенням рівня СРБ у плазмі крові, та метаболічним синдромом.

Важливим чинником, що відповідає за розвиток хронічного запалення при ожирінні, є жирова тканина, яка продукує прозапальні медіатори типу ФНП- α та ІЛ-6, тоді як останній є одним

Таблиця 1. Біохімічні показники крові у хворих на НАСГ до та після лікування

Показники	Здорові (n=17)	Хворі (n=25)	
		До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	17,3±1,3	20,9±1,8	19,1±0,5
АЛТ, мкмоль/г/л	0,48±0,06	1,45±0,07*	0,57±0,03**
АСТ, мкмоль/г/л	0,38±0,05	0,71±0,03*	0,45±0,02**
ГГТП, мкмоль/г/л	38, 7±3,5	72,3±1,91*	46,8±1,2**
ЗХ, ммоль/л	4,68±0,09	6,73±0,52*	5,43±0,43**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,07	4,82±0,45*	3,87±0,35**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,65±0,04	1,07±0,04*	1,30±0,05**
ТГ, ммоль/л	1,62±0,05	3,91±0,74*	2,14±0,41**
КА	1,98±0,06	5, 20±0,13*	3,27±0,09**
HbA1c	4,67±0,13	6,07±0,11*	5,39±0,07**
С-реактивний білок, мг/л	1,38±0,05	4,73±0,07*	2,59±0,06**

Примітки. * Вірогідно порівняно зі здоровими; ** вірогідно порівняно з показниками до лікування.

з основних стимуляторів продукції СРБ у печінці. Встановлено роль системного запалення в розвитку гіпертонічної хвороби. Показано, що вміст цитокінів у крові вірогідно корелює з рівнем АТ. Як видно з даних, наведених у табл. 1, до лікування вміст С-реактивного білка у хворих на НАСГ у 3,4 раза вищий порівняно зі здоровими ($p < 0,05$), а вже через місяць лікування С-реактивний білок зменшився в 3 рази ($p < 0,05$).

Встановлено, що протизапальні та антиатерогенні властивості судинної стінки визначаються нормальним функціонуванням ендотелію, його здатністю продукувати і вивільняти оксид азоту (NO). Введення в лікувальний комплекс хворих на НАСГ засобу Гепаргін зумовлено його складом, який включає амінокислоту аргінін та бетаїн. Аргінін є джерелом синтезу NO, який у стінці судин виконує роль вазодилатора, викликає зниження загального периферичного опору, артеріального тиску та зменшення гіпоксії тканин, включаючи тканини артерій. Аргінін також пригнічує утворення ендотеліїну — речовини, що має вазоконстрикторну дію та є стимулятором ділення гладком'язових клітин стінки судин. Крім того, аргінін є важливою амінокислотою для печінки, адже сприяє знешкодженню аміаку шляхом активізації його перетворення в сечовину. Ліпотропна речовина бетаїн у складі Гепаргину використовується як альтернативний донор метильних груп у перетворенні метіоніну з гомоцистеїну. У разі порушень фолатного циклу участь бетаїну в перетворенні гомоцистеїну в метіонін стає вирішальною. Накопичуючись в організмі, гомоцистеїн пошкоджує внутрішню стінку артерій, вкриту ендотелієм. Пошкодження ендотелію судин, включаючи вени, провокують утворення тромбів і атеросклерозу.

ротичних бляшок. Бетаїн також є коактиватором у синтезі фосфоліпідів клітинних мембран.

Невід'ємною діагностичною ознакою НАЖХП є атерогенна дисліпідемія — більш постійна і рання ознака стеатозу печінки порівняно з підвищенням активності трансаміназ. При вивченні вмісту ліпідів у крові обстежених хворих на НАСГ виявлена атерогенна дисліпідемія, яка проявлялась підвищенням вмісту ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ, зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ та підвищенням КА ($p < 0,05$ для всіх показників). Через 3 місяці лікування виявлена позитивна динаміка ліпідного спектра крові, а саме зменшення концентрації ЗХ, ХС ЛПНЩ, ТГ, підвищення рівня ЛПВЩ та зниження КА ($p < 0,05$ для всіх показників).

Враховуючи той факт, що атеросклероз — це захворювання з тривалим доклінічним анамнезом і поява клінічних ознак є пізнім проявом захворювання, коли складно суттєво вплинути на стан судинної стінки і лікування зводиться до симптоматичної терапії ускладнень, при проведенні дослідження була поставлена мета провести оцінку стану судинної системи шляхом вимірювання в обстежених нами хворих ТКІМСА екстракраніальних відділів сонної артерії до та через 3 та 6 місяців лікування в 15 хворих, які були мотивовані на подальше лікування. Показник ТКІМСА виступає як незалежний чинник ризику, який за здатністю передбачення серцево-судинних ускладнень є більш раннім показником порівняно з традиційними чинниками ризику: віком, расою, діабетом, холестеринем, гіпертонією та курінням. Крім показника ТКІМСА, ми вважали доцільним оцінити також показники, які є значущими для судинної стінки, — це показник системного запалення С-реактивний білок і HbA1c. Лікувальний комплекс даних пацієнтів включав модифікацію харчування та збільшення фізичної активності, додатковий курс приймання Антралю в дозі 600 мг на добу впродовж 2 тижнів щоквартально, епізодичні прийоми Діаформіну в дозі 500 мг на прийом при ситуативному бажанні пацієнта з'їсти більше вуглеводів (табл. 2).

Таблиця 2. Показники HbA1c, С-реактивного білка, ТКІМСА у хворих на НАСГ до та після лікування

Показники	Здорові (n=17)	Хворі (n=25)		
		До лікування	Після лікування через 3 місяці (n=25)	Після лікування через 6 місяців (n=15)
HbA1c	4,67±0,13	6,07±0,11*	5,39±0,07**	5,09±0,15**
С-реактивний білок, мг/л	1,38±0,05	4,73±0,07*	2,59±0,06**	1,76±0,08**
ТКІМСА, мм	0,48±0,02	1,05±0,05*	0,92±0,04	0,75±0,03**

Примітки. * Вірогідно порівняно зі здоровими; ** вірогідно порівняно з показниками до лікування.

Призначення пролонгованого лікування хворим на НАСГ привело до нормалізації вмісту в крові HbA1c, С-реактивного білка та вірогідного зменшення товщини ТКІМСА з $1,05 \pm 0,05$ до $0,75 \pm 0,03$ мм чере 6 місяців лікування ($p < 0,05$).

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Основою лікування хворих на НАСГ є модифікація харчування та способу життя шляхом призначення харчування з підвищеним вмістом повноцінного білка, помірним зменшенням енергетичної цінності раціону за рахунок зменшення вуглеводів та жирів.

2. Медикаментозна терапія хворих на НАСГ має включати середники, які мають протизапальну та метаболічну дію, а саме препарати Антраль, Гепаргін та Діаформін, які мають позитивний вплив як на печінку, так і на судинну стінку.

3. Лікування хворих на НАСГ з огляду на його виражений вплив на розвиток серцево-судинних захворювань не повинно обмежуватись нормалізацією активності трансаміназ. Контроль за ефективністю лікування хворих на НАЖХП має включати не тільки традиційні аналізи крові на активність трансаміназ та вміст ліпідів, але й такі важливі для профілактики прогресування атеросклерозу показники, як HbA1c, С-реактивний білок, ТКІМСА.

Список використаної літератури

1. Анохіна Г.А., Харченко В.В., Бойко С.В. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту // *Здоров'я України*. — 2009. — № 6/1. — С. 55-56.
2. Аносова Е.В. Определение сосудистого возраста по толщине комплекса интима-медиа общих сонных артерий как метод выявления пациентов с ускоренными вариантами старения / Е.В. Аносова, К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов [и др.] // *Кровообіг та гемостаз*. — 2012. — № 1-2. — С. 150-152.
3. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией // *Укр. мед. часопис*. — 2010. — № 1 (75). — С. 24-30. Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/2964>
4. *Гастроентерология: Пособие / За ред. Н.В. Харченко та О.Я. Бабака*. — К., 2017. — 578 с.
5. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар // *Фарматека*. — 2010. — № 2. — С. 53-57.
6. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / *Монография*. — М., 2004. — С. 222.
7. Грацианская А.Н. Гепатопротекторы в клинической практике: Прогепар // *Фарматека*. — 2010. — № 2. — С. 53-57.
8. Зуева Н.А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2009. — № 5 (23).
9. Ильченко Л.Ю. Фармакокоррекция и немедикаментозные методы лечения ожирения у больных неалкогольным стеатогепатитом // *Здоров'я України*. — 2009. — № 4. — С. 33.
10. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Неалкогольна жировая хвороба печінки // *Лечащий врач*. — 2009. — № 10.
11. Драпкина О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России: проспективное исследование DIAREGL 01903 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2014. — № 4. — С. 32-38.
12. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // *Therapia*. — 2011. — № 3 (56). — С. 26-30.
13. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. — СПб. Изд.: СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2011. — С. 56.
14. Сыволап В.В., Матсалаева В.А., Потапенко М.С., Лихасенко И.В.. Зависимость толщины интима-медиа сонных артерий от массы тела больных гипертензионной болезнью // *Запорожский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 20, № 1 (106). — С. 4-11. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.1.121605.
15. Atkinson W., Slow S., Elmslie J., Lever M., Chambers S.T., George P.M. Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 19 (11). — P. 767-773.
16. Ballestri Stefano, Amedeo Lonardo, Bonapace Stefano, Byrne Christopher, Loria Paola, Targher Giovanni. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (7). — P. 1724-1745.
17. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1190-1200.
18. Boger R.H. The Pharmacodynamics of L-Arginine // *J. Nutr.* — 2007 — Vol. 137 — P. 1650-1655.
19. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // *European Journal of Clinical Pharmacology* — 2006. — Vol. 62, Supplement 13. — P. 91-99.
20. Bril F., Bril K. Cusi Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action // *Diabetes Care*. — 2017. — Vol. 40 (3). — P. 419-430.
21. Castro S. Patophysiology of arterial disease / S. Castro // *One way S.r.l. — Italy, 2007. — 48 p.*
22. Donnelly K.L. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K.L. Donnelly, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 5. — P. 1343-1351. DOI: 10.1172/JCI23621.
23. Eleid M.F. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults in with low Framingham risk scores / M.F. Eleid, S.J. Lester, T.L. Wiedenbeck [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2010. — Vol. 23 (8). — P. 802-808.
24. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) & European Association for the Study of Diabetes (EASD) & European Association for the Study of Obesity (EASO). *Diabetologia*. DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y. Published online: 07 April — 2016.
25. Feng Q., Kalari K., Fridley B.L., Jenkins G., Ji Y., Abo R. Betaine-homocysteine methyltransferase: human liver genotype-phenotype correlation // *Mol. Genet. Metab.* — 2011. — Vol. 102 (2). — P. 126-133.
26. Goland S., Shimoni S., Zornitzki T., et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — R. 949-955.
27. Jiang J., Torok N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. — 2008. — P. 1-7.

28. Karabay C.Y., Kocabay G., Kalayci A., Colak Y., Oduncu V., Akgun T., Kalkan S., Guler A., Kirma C. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 26. — R. 325-331.
29. Karajamaki A.J., Patsi O.P., Savolainen M., Kesäniemi Y.A., Huikuri H., Ukkola O. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study) // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10. — P. e0142937.
30. Kim H.C., Kim D., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 204. — P. 521-525.
31. Lee Min-Kyung, Park Hye-Jeong, Jeon Won Seon, et al. Higher association of coronary artery calcification with nonalcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study // *Cardiovascular. Diabetology.* — 2015. — Vol. 14. — R88.
32. Lin Y.C., Lo H.M., Chen J.D. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4838-4842.
33. Mason J.E., Starke R.D., Van Kirk J.E. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker // *Prev. Cardiol.* — 2010. — Vol. 13 (1). — P. 36-41.
34. Mellinger J.L., Pencina K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Seshadri S., Fox C.S., O'Donnell C.J., Speliotes E.K. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 63. — P. 470-476.
35. Musso G., Cassader M., Olivetti C., Rosina F., Carbone G., Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* — 2013. — Vol. 14. — P. 417-431.
36. Lee J.E., Jacques P.F., Dougherty L., Selhub J., Giovannucci E., Zeisel S.H., Cho E. Are dietary choline and betaine intakes determinants of total homocysteine concentration? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91 (5). — P. 1303-1310.
37. Neuschwander-Tetri B.A. Dietary trans-fatty acid induced NASH is normalized following loss of trans-fatty acids from hepatic lipid pools // B.A. Neuschwander-Tetri, D.A. Ford, S. Acharya // *Lipids.* — 2012. — Vol. 47, № 10. — P. 941-950. DOI: 10.1007/s11745-012-3709-7.
38. Neuschwander-Tetri B.A. Excess cholesterol and fat in the diet: a dangerous liaison for energy expenditure and the liver // B.A. Neuschwander-Tetri, D.Q. Wang // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 57, № 5. — P. 7-9. DOI: 10.1002/hep.25953.
39. Nobili V., Donati B., Panera N., Vongsakulyanon A., Alisi A., Dallapiccola B., et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — Vol. 58. — P. 632-636.
40. Prussick Ronald, Prussick Lisa, Nussbaum Dillon. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis. What a Dermatologist Needs to Know // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* — 2015, Mar. — Vol. 8 (3). — R. 43-45.
41. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // *JAMA.* — 2015. — 313 p. DOI: 10.1001/2015.5370.
42. Sauer A.J., Moss A.J., McNitt S., Peterson D.R., Zareba W., Robinson J.L., Qi M., Goldenberg I., Hobbs J.B., Ackerman M.J. et al. Long QT syndrome in adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — R. 329-337.
43. Sameeah A.R. Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Luminal Diameter with Body Mass Index and Other Cardiovascular Risk Factors in Adults // A.R. Sameeah, A.M. Sarbast // *Sultan. Qaboos. Univ. Med. J.* — 2015. — Vol. 15. — P. e344-e350.
44. Shields W.W., Thompson K.E., Grice G.A., Harrison S.A., Coyle W.J. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 2. — P. 157-163.
45. Stepanov Yu.M., Nedzvetska N.V., Yahmur V.B. Neinvazyvna diahnostryka fibrozu pechinky u khvorykh iz nealkoholnoiu zhyrovouiu khvoroboiu pechinky. *Hastroenterolohiia.* — 2017. — Vol. 51 (3). — P. 188-95. DOI: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635.
46. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L., van der Hooft C.S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J.W., Kingma J.H., Sturkenboom M.C., Strieker B.H. et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 362-367.
47. Sun Ling and LU Shu-zheng. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity // *Chinese Medical Journal.* — 2011. — Vol. 124 (6). — P. 867-872.
48. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1325-1330.
49. Targher G., Day C., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341-1350.
50. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Rodella S., Zoppini G., Mantovani W., Barbieri E., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. e57183.
51. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Pichiri I., Mantovani A., Zoppini G., Bonora E., Barbieri E., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 24. — P. 663-669.
52. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology.* — 2016. — Vol. 64 (1). — P. 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.

Надійшла до редакції 29.08.2018

NON-ALCOHOLIC LIVER DISEASE MULTI-SYSTEMIC METABOLIC DISEASE: PREVENTION AND TREATMENT

G.A. Anokhina

Abstract

Purpose: evaluation of the effectiveness of diet modification, physical activity, medicinal products Antral, Diaformin and Heparine in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Materials and Methods. 25 patients with NASH associated with obesity aged 28 to 52 years were studied. There were 17 (85%) women and 8 (25%) men. In addition to the generally accepted clinical, laboratory and instrumental studies, body mass index (BMI) and waist circumference (WC) were determined by ultrasound duplex scan measurement of the intima-media thickness (IMT) of the extracranial carotid arteries. Liver function tests, lipid content, glycated haemoglobin, C-reactive protein were determined in the blood. The duration of treatment was 6 months. Results. The examined patients had an abdominal type of obesity: BMI was 34.81±1.25 kg/m²; WC was 115.82±2.31 cm. After the treatment BMI decreased to 30.34±1.37 kg/m², and WC to 106.17±1.32 cm (p<0.05). Blood ALT, AST, GGTP were increased in patients with NASH. After the treatment, these parameters were normal (p<0.05 for all parameters). Following the treatment, blood TC, LDLC, TG decreased, and the concentration of HDLC, and coefficient of atherogeny decreased from 5.20±0.13 to 3.27±0.09 (p<0.05), the percentage of HbA1c reduced (p<0.05), the content of the C-reactive protein (p<0.05) and IMT decreased from 1.05±0.05 mm to 0.75±0.03 mm. Conclusion. The basic therapy of patients with NASH includes diet and lifestyle modification. Medicinal therapy with Antral, Heparine and Diaformin, that have anti-inflammatory and metabolic actions, have a positive effect both on the liver and on the vascular wall. The control of the treatment efficacy in patients with NAFLD should include not only traditional blood tests for transaminase activity and lipid content, but HbA1c, C-reactive protein, IMT which are important for prevention of the atherosclerosis progression.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, steatosis, functional state of the liver, lipids, glycated haemoglobin, C-reactive protein, intima-media thickness.