

Зміни лабораторних показників у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні предіабету під впливом комплексного лікування

Оцінено лабораторні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на фоні предіабету, вивчено доцільність медикаментозного лікування із включенням омега-3-поліненасичених жирних кислот і есенціальних фосфоліпідів. Об'єктом дослідження були 55 пацієнтів із НАЖХП віком 40–75 років, яким рекомендовано модифікацію способу життя як базове лікування та додатково призначено есенціальні фосфоліпіди по 2 капсули 3 рази на добу та омега-3-поліненасичені жирні кислоти в дозі 1000 мг/добу ($n=28$, 1-ша група) або розувастатин у дозі 10 мг/добу ($n=27$, 2-га група). Ефективність лікування оцінювали через 3 міс, віддалені наслідки — через 12 міс. Відзначали гіполіпідемічний ефект в обох групах, але достовірне зниження активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази відбулося лише під впливом комбінованої терапії. Ця медикаментозна комбінація може бути рекомендована пацієнтам із НАЖХП на фоні предіабету.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, предіабет, дисліпідемія, есенціальні фосфоліпіди, омега-3-поліненасичені жирні кислоти.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — поширене захворювання, яке часто супроводжується наявністю предикторів (ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, дисліпідемія, генетична схильність) (Stepanov Yu. M., 2016). Суперечливими є погляди на доцільність призначення медикаментозної терапії, особливо на початковій стадії гепатостеатозу, небезпечною особливістю якої є безсимптомний перебіг без відхилення у лабораторній картині, що утруднює своєчасну діагностику та початок раннього лікування. Часто єдиними змінами лабораторних тестів є ознаки супутнього фонового предіабету або ЦД 2-го типу (нерідко вперше виявленого). Більшість науковців схильються до того, що для лікування такого коморбідного поєднання достатньо рекомендувати модифікацію способу життя та корекцію харчового раціону, що є обґрунтованим і для гепатостеатозу (сприяє зниженню вмісту ліпідів у гепатоцитах), і для предіабету (коригує гіперглікемію) (Ganesh S., Rustgi V. K., 2016; Newsome P. N. et al., 2018). Проте дисліпідемія при НАЖХП є фактором високого кардіоваскулярного ризику (Patel P. J. et al., 2017) і, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL), Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes — EASD) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of Obesity — EASO), потребує призначення гіполіпідемічної фармакотерапії, найчастіше — статинів (EASL/EASD/EASO, 2016). Проте існують повідомлення про ймовірність виникнення побічних ефектів внаслідок їх гепатотоксичності, що ставить під сумнів застосування статинів при НАЖХП (Argo C. K. et al., 2008). Тому актуальним є пошук альтернативних гіполіпідемічних ліків. Враховуючи те, що НАЖХП — захворювання з характерною коморбідністю, яке часто призводить до поліпрагмазії (Patel P. J. et al., 2017), у лікуванні доцільно віддавати перевагу препаратам із багатогранною дією (Berlanga A. et al., 2014). Сучасні рекомендації EASL/EASD/EASO (2016) не містять вказівок про призначення гепатопротекторів, проте є роботи (Basu P. P. et al., 2014; Gundermann K. J. et al., 2016) про доцільність їх застосування, оскільки корекція функціонального стану гепатоцитів сприяє підвищенню ефективності терапії за рахунок опосередкованого впливу на ступінь інсулінорезистентності (Dejani A., AbuHamour A., 2016). З огляду на комплексну дію, цитопротекторні, протизапальні, гіпотригліцеридемічні та антиоксидантні властивості (Padma L. et al., 2013) привертають увагу есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ)

та омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) (Di Mipno M. N. et al., 2012). Відсутність однозначної думки щодо їх застосування в лікуванні пацієнтів із НАЖХП та значне поширення останньої зумовлюють актуальність роботи.

Мета — оцінити лабораторні зміни у пацієнтів із НАЖХП на фоні предіабету та вивчити ефективність комплексного лікування зі включенням ЕФЛ та омега-3-ПНЖК.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводили на кафедрі терапії та сімейної медицини Державного вищого навчального закладу (ДВНЗ) «Ужгородський національний університет» із дотриманням діючих вимог біоетики. Об'єктом дослідження були 55 пацієнтів із НАЖХП на фоні предіабету, лабораторні показники яких порівнювали з такими 73 пацієнтів із НАЖХП на фоні ЦД 2-го типу та 30 здоровими особами. Групи були репрезентативними за віком і статтю.

Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з рекомендаціями EASL/EASD/EASO (2016). Критеріями включення у дослідження були підтверджені діагнози НАЖХП та предіабету (порушення толерантності до глюкози або препрандіальна гіперглікемія) або ЦД 2-го типу. У дослідження не включали осіб із вірусним, аутоімунним, алкогольним і токсичним ураженням печінки, декомпенсованими серцево-судинними захворюваннями, інфекційними (в тому числі туберкульоз) та психічними захворюваннями.

Усім учасникам проведено комплексне лабораторне обстеження, що включало: рівень загального білірубину та його фракцій, сечової кислоти, загального білка, альбуміну, креатиніну, активність ферментів (аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза (ЛФ)); дослідження ліпідного спектра (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої (ЛПВШ), низької (ЛПНШ) та дуже низької (ЛПДНШ) щільності, коефіцієнт атерогенності (КА)); оцінку вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натще, пероральний глюкозотолерантний тест, глікозильований гемоглобін (HbA1c)) та інсулінорезистентності за індексом IR-HOMA.

Усім пацієнтам рекомендовано модифікацію способу життя зі збільшенням рухового навантаження (мінімум 30 хв прогулянок пішки щодня) та корекцію харчового раціону (5 прийомів їжі протягом дня (3 основні та 2 перекуси), обмеження легкозасвоєваних вуглеводів і тваринних жирів, достатня кількість питної води, дефі-

Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів із НАХЖП та супутнім предіабетом під впливом лікування (M±m)

Показник	Група 1А (n=28)		Група 1Б (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 міс	До початку лікування	Через 3 міс
Глюкоза натще, ммоль/л	6,28±0,65	5,99±0,57	6,23±0,66	6,05±0,62
HbA1c, %	6,044±0,25	5,92±0,23	6,036±0,24	5,96±0,23
IR-НОМА, ум. од.	4,69±2,39	4,26±1,36	6,32±3,35	6,29±1,81
ЗХ, ммоль/л	5,19±0,65	4,585±0,59*	5,18±0,47	4,58±0,5*
ТГ, ммоль/л	2,57±0,42	2,23±0,37*	2,51±0,41	2,06±0,34*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±0,14	1,32±0,10*	1,16±0,11	1,22±0,06*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,84±0,56	2,24±0,47*	2,87±0,41	2,42±0,47*
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,16±0,20	1,01±0,17*	1,15±0,19	0,94±0,15*
КА, ум. од.	3,47±0,82	2,48±0,44*	3,5±0,64	2,76±0,49*

У табл. 1 і 2: *достовірна різниця порівняно з показником до початку лікування (p<0,05).

Таблиця 2. Вплив лікування на біохімічні показники крові пацієнтів із НАХЖП на фоні предіабету

Показник	Група 1А (n=28)		Група 1Б (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 міс	До початку лікування	Через 3 міс
АлАТ, МО/л	27,68±4,96	21,72±3,57*	27,4±8,61	25,24±6,99
АсАТ, МО/л	23,4±5,17	18,54±3,75*	22,06±5,26	21,57±5,17
ГГТП, МО/л	21,96±5,32	16,63±3,99*	21,3±12,68	19,0±13,34
ЛФ, МО/л	44,14±13,56	33,71±12,14*	38,41±15,73	35,3±13,94
Загальний білок, г/л	71,19±3,8	75,38±2,34*	70,11±5,57	66,16±3,01*
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,5±2,83	12,25±2,04	13,03±4,08	12,96±3,32
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,98±0,77	3,7±0,55	3,7±0,61	3,64±0,50
Креатинін, мкмоль/л	76,7±11,74	76,89±6,18	78,42±25,5	75,97±9,99
Сечова кислота, ммоль/л	285,9±56,9	245,7±41,91*	269,3±90,02	268,4±90,57

цит добового калоражу — 15%). Залежно від медикаментозної терапії пацієнтів розподілили на дві підгрупи: 1А (n=28), учасники якої отримували ЕФЛ по 2 капсули 3 рази на добу та омега-3-ПНЖК у дозі 1000 мг/добу; та 1Б (n=27), учасники якої застосовували розувастатин в дозі 10 мг/добу*. Ефективність лікування оцінювали через 3 міс, віддалені наслідки (стійкість ефекту) — через 12 міс.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою «Statistica 10.0». Показники наведені у вигляді M±m, де M — середнє арифметичне, m — середньоквадратичне відхилення від середнього.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів із НАХЖП на фоні предіабету порушений не лише вуглеводний обмін, що проявляється достовірним підвищенням рівня глюкози натще (6,26±0,65 ммоль/л) та рівня HbA1c (6,04±0,24%) порівняно із групою здорових осіб (4,08±0,59 ммоль/л та 5,13±0,44% відповідно), що дає можливість діагностувати предіабет, а й наявна інсулінорезистентність периферичних тканин, що підтверджується достовірно вищим індексом IR-НОМА (5,50±2,92) порівняно зі здоровими особами (2,33±0,23). Дисліпідемія проявлялася достовірними змінами рівня ТГ, ЛПВЩ, КА та на 22,2% вищим порівняно зі здоровими особами рівнем ЗХ. Активність АлАТ (27,55±6,93 МО/л) і АсАТ (22,74±5,17 МО/л), що була достовірно вищою за відповідні показники у здорових осіб у 2,2 та 2,73 рази відповідно, свідчила про наявність пошкодження мембран гепатоцитів (цитоліз). Достовірних відмінностей рівнів загального білка, білірубину, креатиніну порівняно зі здоровими особами не виявлено. Тому за результатами дослідження не можна стверджувати, що при НАХЖП на фоні предіабету мають місце порушення білково-синтетичної функції печінки, пігментного обміну, як і не підтверджено дані про порушення функцій нирок.

У табл. 1 показано позитивний вплив обох медикаментозних схем на вуглеводний обмін: відбулося зниження рівня глюкози крові натще, HbA1c та зниження індексу інсулінорезистентності, проте ці зміни не були достовірними. В обох підгрупах спостерігали позитивну динаміку ліпідогамі, яка достовірно змінилася порівняно з початковою, без достовірної різниці між групами. Це свідчить, що схема з ЕФЛ та омега-3-ПНЖК сприяла таким самим змінам ліпідного обміну, що і прийом 10 мг розувастатину щодня (див. табл. 1).

У підгрупі 1А відзначено достовірне зниження АлАТ на 21,5%, АсАТ — на 20,77%, ГГТП — на 24,3%, ЛФ — на 23,6%, що свідчить про гепатопротекторний вплив, який проявляється у зменшенні інтенсивності цитолізу та холестазу. Виявлено й достовірне зни-

*Препарати ЕФЛ, омега-3-ПНЖК та розувастатину призначали з указаннями лише міжнародної непатентованої назви, що передбачало самостійне придбання лікарських засобів пацієнтами в аптечній мережі, тож у дослідженні не вивчали ефективність якихось конкретних препаратів окремих виробників.

ження сечової кислоти, що свідчить про позитивний вплив вазостосованої комбінації на пуриновий обмін (табл. 2).

Отже, поряд із гіполіпідемічним ефектом, який достовірно не відрізняється від дії розувастатину, комбінація ЕФЛ з омега-3-ПНЖК діє як гепатопротектор, що дозволяє рекомендувати її при НАХЖП з метою запобігання переходу стеатозу в стеатогепатит.

Позитивні зміни лабораторних тестів спостерігали не лише відразу після закінчення 3-місячного курсу лікування, а й через 12 міс, що свідчить про стійкість терапевтичного ефекту. При цьому достовірних змін між показниками здорових осіб та пацієнтів групи 1А не виявлено. Активність АлАТ та АсАТ у групі 1Б через 12 міс після лікування достовірно відрізнялася від відповідних показників контрольної групи, що свідчить про відсутність гепатопротекторної дії розувастатину. Позитивні віддалені ефекти лікування пояснюються, найімовірніше, тим, що протягом перших 3 міс лікування в пацієнтів формується звичка дотримання модифікованого способу життя та корекції харчування, яка залишається і після закінчення курсу медикаментозної терапії.

Висновки

Пацієнтам із НАХЖП та супутнім предіабетом доцільно рекомендувати застосування омега-3-ПНЖК та ЕФЛ, оскільки ця медикаментозна комбінація сприяє не лише корекції лабораторних показників синдромів цитолізу та холестазу, покращенню глікемічного профілю, а й коригує дисліпідемію. Таке комплексне лікування може бути хорошою альтернативою розувастатину, оскільки поряд із гепатопротекторною дією, характеризується гіполіпідемічним та гіпотригліцеридемічним ефектом.

Список використаної літератури

- Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. (2008) Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*, 48(2): 662–669.
- Basu P.P., Shah N.J., Aloysius M.M., Brown Jr. R.S. (2014) Effect of Vitamin E and Alpha Lipoic Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Open-Label, Prospective Clinical Trial (VAIN Trial). *Open J. Gastroenterol.*, 4: 199–207.
- Berlanga A., Guiu-Jurado E., Porras J.A., Auguet T. (2014) Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 7: 221–239.
- Dajani A., AbuHammour A. (2016) Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. *Saudi J. Gastroenterol.*, 22(2): 91–105.
- Di Minno M.N., Russolillo A., Lupoli R. et al. (2012) Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 18(41): 5839–5847.
- EASL/EASD/EASO (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 64(6): 1388–1402.
- Ganesh S., Rustgi V.K. (2016) Current Pharmacologic Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Liver Dis.*, 20(2): 351–364.
- Gundermann K.J., Gundermann S., Drodzdzik M., Mohan Prasad V.G. (2016) Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 9: 105–117.

Newsome P.N., Cramb R., Davison S.M. et al. (2018) Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67(1): 6–19.

Padma L., Mukaddam Q., Trailokya A. (2013) An observational study of Essentiale-L in the treatment of patients with fatty liver disease. *Ind. J. Clin. Pract.*, 23: 735–739.

Patel P.J., Hayward K.L., Rudra R. et al. (2017) Multimorbidity and polypharmacy in diabetic patients with NAFLD: Implications for disease severity and management. *Medicine (Baltimore)*, 96(26): e6761.

Stepanov Yu.M. (2016) The use of essential phospholipids for the treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology*, 4(62): 58–64.

Изменения лабораторных показателей у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне предиабета под влиянием комплексного лечения

С.В. Фейса

Резюме. Оценены лабораторные изменения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне предиабета, изучена целесообразность их медикаментозного лечения с включением омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и эссенциальных фосфолипидов. Объектом исследования были 55 пациентов с НАЖБП в возрасте 40–75 лет, которым рекомендовали модификацию образа жизни как базисное лечение и дополнительно назначали эссенциальные фосфолипиды по 2 капсулы 3 раза в сутки и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1000 мг/сут (n=28, 1-я группа) или розувастатин в дозе 10 мг/сут (n=27, 2-я группа). Эффективность лечения оценивали через 3 мес, отдаленные результаты — через 12 мес. Отмечен гиполлипидемический эффект в обеих группах, но достоверное снижение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы происходило лишь под влиянием комбинированной терапии. Данную медикаментозную комбинацию можно рекомендовать пациентам с НАЖБП на фоне предиабета.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, предиабет, дислипидемия, эссенциальные фосфолипиды, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Changes of laboratory indicators in patients with nonalcoholic fatty liver disease on the background of prediabetes under the influence of complex treatment

S. V. Feysa

Summary. Laboratory changes in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of prediabetes has been evaluated, and also studied the feasibility of treatment, which included omega-3-polyunsaturated fatty acids and essential phospholipids. 55 patients with NAFLD against the background of pre-diabetes aged 40 to 75 years has been examined. Modification of lifestyle was recommended to all patients as a basic treatment. In addition, the patients were prescribed essential phospholipids in 2 capsules 3 times a day and omega-3-polyunsaturated fatty acids 1000 mg per day (n=28, group 1) or rosuvastatin 10 mg per day (n=27, group 2). The effectiveness of the treatment was evaluated in 3 months, and the long-term outcomes were evaluated in 12 months. Under the influence of the prescribed treatment, a hypolipidemic effect was observed in both groups, but a significant decline in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase occurred only under the influence of a combination of essential phospholipids and omega-3-polyunsaturated fatty acids. The described results allow to recommend this drug combination in patients with NAFLD and concomitant pre-diabetes.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, pre-diabetes, dyslipidemia, essential phospholipids, omega-3-polyunsaturated fatty acids.

Адреса для листування:

Фейса Сніжана Василівна
88017, Ужгород, вул. Собранецька, 148
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
кафедра терапії та сімейної медицини факультету
післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки
E-mail: snizhana.feysa@uzhnu.edu.ua

Одержано 31.07.2018

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Роль кишечної мікрофлори в розвитку розсіяного склероза

Актуальність

Згідно сучасним уявленням, розсіяний склероз — аутоімунне захворювання центральної нервової системи, розвиваючись у генетички передисположених осіб, ймовірно, обумовлене впливом екологічних триггерів. Механізми дії аутоантигенів і інших молекулярних агентів, викликають розвиток аутоімунних реакцій, по-прежнему недостатньо вивчені. Відомо, що розсіяний склероз характеризується ураженням мієлінової оболонки нервових волокон головного і спинного мозку. Ймовірно, по цій причині до нинішнього часу зусилля дослідників були зосереджені, перш за все, на вивченні особливостей компонентів мієлінових структур.

В роботі, представленій групою дослідників Цюрихського університету (University of Zurich), Швейцарія, в рамках Програми пріоритетних клінічних досліджень по вивченню розсіяного склероза (Clinical Research Priority Program Multiple Sclerosis), обґрунтований новий погляд на патогенез захворювання. Стаття опублікована в журналі «Science Translational Medicine» 10 жовтня 2018 г.

Матеріали і результати дослідження

В своїй роботі автори описують механізм взаємодії між Т-лімфоцитами і протеїном, названим GDP-L-фукозилтрансферазою. Указаний фермент синтезується в певних клітинах організму, так і клітинами кишечної мікрофлори пацієнтів, з підтвердженим діагнозом розсіяного склероза. Вивчив механізми аутоімунного процесу, вчені обґрунтували свою думку, згідно з якою імунітети проходять активацію на рівні шлунково-кишкового тракту, після чого мігрують в структуру центральної нервової системи, подолавши гематоенцефалічний бар'єр і далі активують каскад провоспалительних реакцій при взаємодії з цільовим антигеном, синтезуючи певні клітинами організму людини.

В цілому результати дослідження дозволяють утверджувати, що в генетички детермінованій групі пацієнтів з діагнозом розсіяного склерозу кишечний мікробіом може грати значно більшу роль в патогенезі вказаного захворювання, ніж вважалося раніше. Крім того, дослідники висловили надію на те, що отримані дані зможуть послужити основою для розробки нових терапевтичних моделей. В частині перспективи подальших досліджень автори бачать в проведенні всестороннього дискретного аналізу імуноактивних компонентів GDP-L-фукозилтрансферази, використовуючи раніше апробований практичний підхід в терапії захворювання. Указаний клінічний підхід оснований на заборі крові пацієнта з наступним формуванням клітинних комплексів, включаючих імуноактивні протеїнові фрагменти на поверхні еритроцитів. Після реінфузії крові такі комплекси в складі формених елементів сприяють модуляції імунної відповіді організму, формують толерантність до аутоантигенів. По словам авторів, даний терапевтичний підхід дозволяє здійснювати цільову терапію при аутоімунному захворюванні, виключаючи розвиток серйозних побічних ефектів.

Висновки

Підводячи ітоги, керівник наукового проекту Мірея Соспедра (Mireia Sospedra) заявила, що розроблений клінічний підхід надає цільову терапевтичну дію на аутореактивні імунні клітини. Ця особливість радикально відрізняє його від інших методик, передбачаючих, в основному, супресію імунної системи організму, значиме ослаблення реактивності і високу ймовірність розвитку небажаних побічних ефектів, незважаючи на ефективність регресу первинного патологічного процесу в організмі пацієнта.

Planas R., Santos R., Tomas-Ojer P. et al. (2018) GDP-L-fucose synthase is a CD4 T cell-specific autoantigen in DRB3*02:02 patients with multiple sclerosis. *Sci. Transl. Med.*, Oct. 10 [Epub. ahead of print].

University of Zurich (2018) Link between gut flora and multiple sclerosis discovered. *ScienceDaily*, Oct. 11.

Наталья Савельева-Кулик