



Олена Олександрівна ПОГРЕБНЯК, терапевтка, клінічний дієтолог, лікарка УЗД Regional Klaudian Hospital (м. Млада-Болеслав, Чехія), кандидатка медичних наук, асистентка кафедри загальної практики – сімейної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, Україна), експертка ГО «Асоціація превентивної та антіейджинг медицини», член Європейської асоціації з вивчення печінки, Британської асоціації дієтологів, Асоціації дієтологів України

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СКРИНІНГ І СПІЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ: ХИБНІ ТВЕРДЖЕННЯ VS ФАКТИ

Останніми роками точаться активні дискусії внаслідок зростання уваги до особливостей перебігу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), яка раніше була відома під назвою «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

За цей час встигли сформуватися деякі хибні уявлення та спірні твердження, котрі потребують корекції. Розглянемо найпоширеніші з них, зберігаючи аббревіатури, які використовували науковці, позначаючи НАЖХП/МАСХП відповідно до дефініцій, що діяли на час публікації авторських рукописів.

ТВЕРДЖЕННЯ. Зростання уваги до стеатотичної хвороби печінки (СХП) серед хворих на ЦД 2-го типу досить надумане, адже для цього немає жодних підстав.

Факти. Ситуація щодо поєднаного перебігу МАСХП і ЦД 2-го типу насправді дуже критична. Клініцисти б'ють на сполох через уперті статистичні дані. Останні цифри, наведені в масштабному метааналізі 123 досліджень (у яких значну кількість хворих становили пацієнти з ЦД 2-го типу, $n=2\,224\,144$), яскраво підкреслюють актуальність цієї проблеми. Нині глобальна об'єднана поширеність НАЖХП/МАСХП серед хворих на ЦД 2-го типу оцінюється в 65,33% (95% довірчий інтервал (ДІ) 62,35-68,18%) [28]. Науковці не тільки відзначили тенденцію ($p=0,07$) до значущого зростання цього показника з 55,86% (95% ДІ 42,38-68,53%) у 1990-2004 рр. до 68,81% (95% ДІ 63,41-73,74%) у 2016-2021 рр., а й визначили регіони з найбільшою поширеністю цієї патології (рис. 1).

Виявилося, що від поєднаного перебігу НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу переважно потерпають мешканці Східної Європи – поширеність комбінації зазначених патологій становить 80,62% (95% ДІ 75,72-84,73%), на другій сходинці – країни Близького Сходу (71,24%; 95% ДІ 62,22-78,84%). Дані 12 випробувань, дизайн яких передбачав проведення гістологічного дослідження печінки, представили відомості щодо глобальної об'єднаної поширеності неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) / метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ): вона становить 66,44% (95% ДІ 56,61-75,02%). Показники глобальної об'єднаної поширеності значного (40,78%; 95% ДІ 24,24-59,70%) та прогресивного (15,49%; 95% ДІ 6,99-30,99%) фіброзу печінки також викликають велику настороженість. Ці дані яскраво підкреслюють, що значна кількість пацієнтів з НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу мають НАСГ/МАСГ або прогресивний фіброз. Поширене зростання поєднаного перебігу НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу

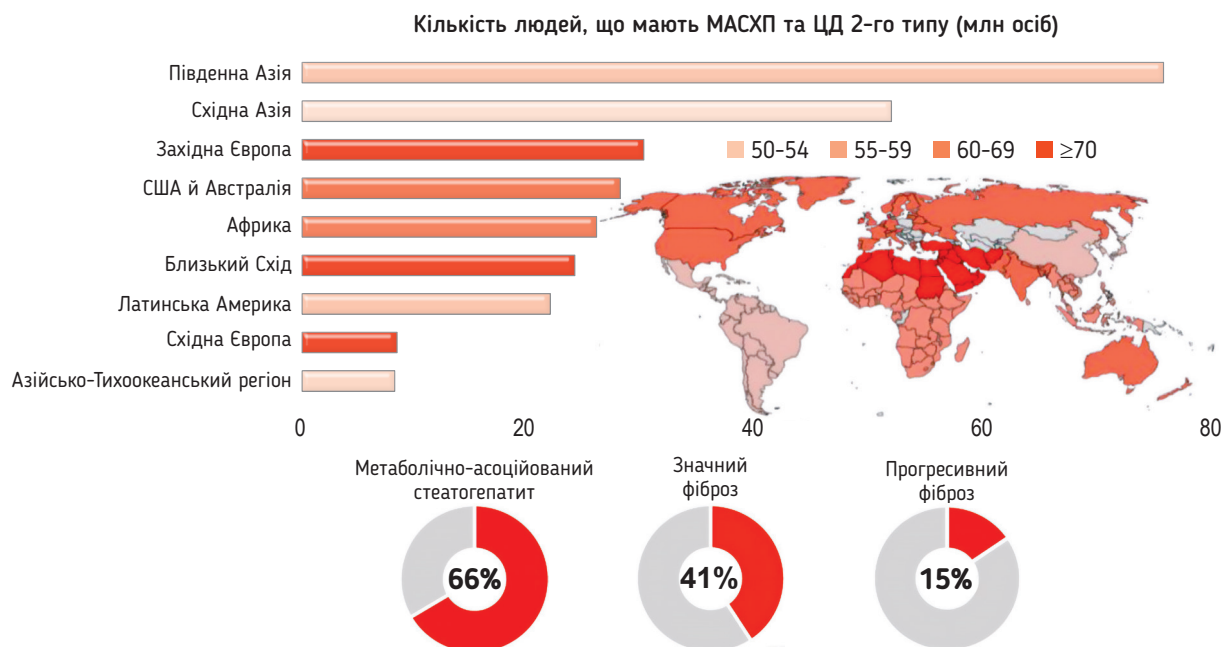


Рис. 1. Поширеність НАЖХП/МАСХП у хворих на ЦД 2-го типу [28]

супроводжується зростанням об'єднаної смертності від усіх причин (16,79 на 1000 людино-років; 95% ДІ 10,64-26,40), серцево-судинної смертності (4,19 на 1000 людино-років; 95% ДІ 1,34-7,05), смертності від пухлин позапечінкової локалізації (6,10 на 1000 людино-років; 95% ДІ 0,78-4,88) та раку печінки (2,15 на 1000 людино-років; 95% ДІ 0,00-2,21) [28].

ТВЕРДЖЕННЯ. Порушення вуглеводного обміну, яке відзначається при ЦД 2-го типу, складно пов'язати із запаленням і фіброзом печінки, адже рівень глікемії регулює виключно підшлункова залоза.

Факти. Завдяки зусиллям чотирьох органів, або «чотирьох мушкетерів», як їх назвав S. Ballestri [10], а саме печінки, вісцеральної жирової тканини, підшлункової залози та м'язів, здійснюється гомеостаз глюкози в організмі людини. Цей взаємозв'язок відомий уже декілька років та описаний як «двонаправлений вплив між НАЖХП і ЦД» (рис. 2).

Доведено, що НАЖХП відіграє ключову роль у розвитку ЦД 2-го типу, а сам ЦД 2-го типу спричиняє накопичення ліпідів у гепатоцитах [10], що призводить до виникнення так званого згубного кола, за якого ЦД створює умови для виникнення стеатозу печінки, котрий через посилення інсулінорезистентності, викид прозапальних цитокінів і діабетичних гепатокінів, зростання активності перекисного окислення ліпідів не лише індукує розвиток фіброзу, цирозу та раку печінки, а й зумовлює прогресування порушень вуглеводного обміну [10].

Своєю чергою, внутрішньопечінкове накопичення жиру активує запалення печінки, яке створює умови для розвитку атерогенної дисліпідемії (збільшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності) й артеріальної гіпертензії через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Одночасно відбувається активація системного запального стану (підвищення рівня С-реактивного білка, прозапальних цитокінів) і процесів коагуляції [22, 27]. Усе це створює умови для розвитку діабетичних макро- та мікросудинних ускладнень. З іншого боку, ЦД 2-го типу й системна інсулінорезистентність спричиняють збільшення потоку вільних жирних кислот з периферичних тканин до печінки, що знову призводить до збільшення внутрішньопечінкового вмісту жиру та, відповідно, прогресування НАЖХП/МАСХП до НАСГ, цирозу й гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [10, 27].

ТВЕРДЖЕННЯ. Зміна міжнародної номенклатури НАЖХП не минула безслідно, нині активно застосовують терміни «СХП» і «МАСХП», але це не вплинуло на алгоритми діагностики ані ЦД, ані МАСХП.

Факти. Такі провідні міжнародні організації, як Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) [8, 13] і Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (AASLD) [14], не тільки пропонують використовувати нові терміни, а й рекомендують здійснювати діагностику СХП/МАСХП на підставі нових діагностичних

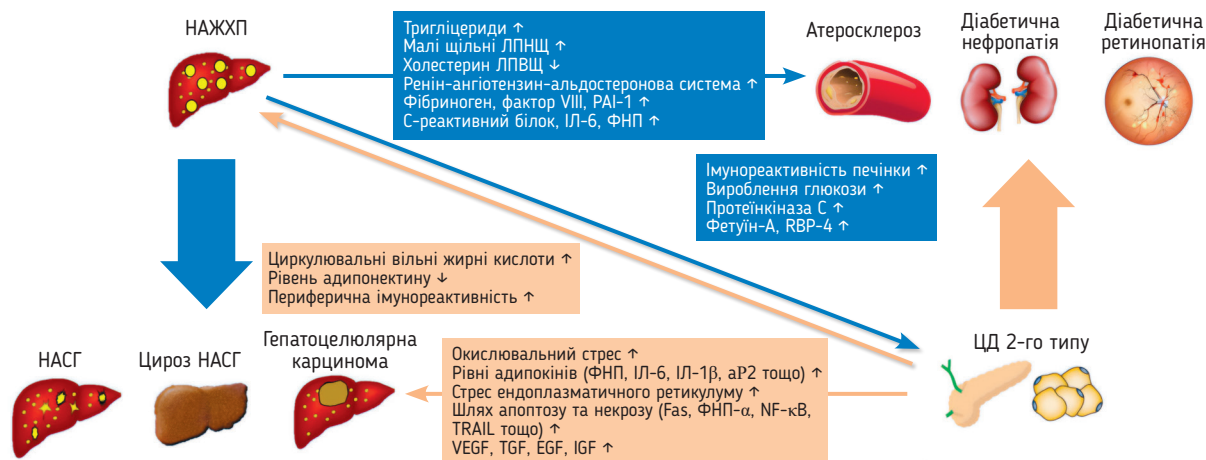


Рис. 2. Патолофізіологічний зв'язок між НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу [27]

Примітки. ІЛ – інтерлейкін; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ФНП – фактор некрозу пухлин; EGF – епідермальний фактор росту; IGF – інсуліноподібний фактор росту; PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену-1; RBP-4 – ретинолозв'язувальний протеїн-4; TGF – трансформувальний фактор росту; VEGF – фактор росту судинного ендотелію.

критеріїв. Класифікацію НАЖХП було змінено у зв'язку з новими даними щодо виникнення та прогресування хвороби, через це модифікації зазнала не лише назва, але й підходи до діагностики та лікування. Згідно з визначенням метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАСХП), запропонованим експертами AASLD, виявлення лабораторно-інструментальних ознак стеатозу печінки у хворих на ЦД 2-го типу є достатнім підґрунтям для безпосереднього діагностування МАСХП (рис. 3).

Експерти EASL, хоча наводять дещо інший перелік кардіометаболічних факторів, які потрібно використовувати при діагностиці МАСХП (табл. 1), також підкреслюють, що «ЦД 2-го типу й ожиріння (особливо абдомінальне) є метаболічними захворюваннями, які мають найбільший вплив на природний перебіг МАСХП, включно з прогресуванням МАСХП/МАСГ-пов'язаного фіброзу, цирозу печінки та ГЦК (рівень доказовості 2, сильний консенсус)» [13].



Рис. 3. Діагностичний алгоритм МАСХП, запропонований AASLD [14]

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.



ГЕПТРАЛ® — РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ*1,2

-  відновлює структуру та функції печінки^{2,5}
-  забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист^{4,7}
-  усуває гепатогенну втому** і покращує самопочуття^{2,4,6,7}



Регстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієсно безстроково; № UA/6993/02/02 дієсно безстроково.

Склад: 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованого містить 500 мг адеметіоніну 3,4-біфандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серцево-легенного синдрому у пацієнтів, який застосовували адеметіонін на тлі прийому клопіраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), трициклічними антидепресантами (такими як клопірамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміну у пацієнтів в преципітально або широчинно стадії гіперамінемії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліату) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, заворування печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або способ харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам з біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся період від депресії до гіпоманії або манії при ліуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо осокнен сідуду або інших серйозних виснків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час ліування антидепресантами з метою належного виявлення та ліування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час ліування. Адеметіонін впливає на муніологічний аналіз гемоцитостену, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемоцитостену у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неінвазивні методи вимірювання рівня гемоцитостену у плазмі крові. Низька недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з низькою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Пенінова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Не виявлено відмінностей у реакції на ліування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких ліували адеметіоніном у ІІІ триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосуванням таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Пероральна (середня) рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримочна терапія. Застосовувати перорально (середню) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримочна доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням навантаж і об'єму дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в шлунку, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого засвоєння і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати як прийоми їжі. Таблетку Geptral® слід виймати з блистеру безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утримуватися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 3-2 годин. Невисокористу частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утримуватися від його застосування. Длн. Безпелна та ефективність застосування адеметіоніном дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час ліування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у м'язах, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції: діарея, уловий інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 24.02.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного художнього зображення.

*Гляється на увазі зменшення рівня біохімічних показників печінки та гепатологічної втомі, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії.

**Гепатологічна втома як один із симптомів ВПХ та ХПН.

ADP — аланінамінотрансфераза; AST — аспартатамінотрансфераза; ВПХ — внутрішньопечінковий холестаз; ХПН — хронічне захворювання печінки

Література
1. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348.
2. Frezza et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990; 99:211-215.
3. Noureddin, Mazer & Sander-Struckmeier, Sunjic & Mato, José. 2002. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic

cholestasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology* 12, 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Розова цетина" и адеметіонін / Н. В. Губергилі, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белева, А. Н. Ангбалов // *Современная гастроэнтерология*. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Manzillo, G., Piscino, F., Surrenti, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest* 4 (Suppl 4), 90-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF03258369>. 6. Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2018. <https://doi.org/10.1111/iv.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Geptral® (HEPTRAL®).

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абатт Україна» 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7-й поверх, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2329265

ТАБЛИЦЯ 1. Кардіометаболічні критерії МАСХП згідно з рекомендаціями EASL [13]

Надмірна маса тіла чи ожиріння	Індекс маси тіла ≥ 25 кг/м ² (≥ 23 кг/м ² в осіб азійського походження). Окружність талії: ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок (європейці); ≥ 90 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок (жители Південної Азії та Китаю); ≥ 85 см у чоловіків і ≥ 90 см у жінок (японці)
Дисглікемія або ЦД 2-го типу	<i>Переддіабет:</i> HbA1c – 5,7-6,4%, або глюкоза плазми натще – 5,6-6,9 ммоль/л, або рівень глікемії через 2 години після проведення перорального глюкозотолерантного тесту – 7,8-11 ммоль/л АБО <i>ЦД 2-го типу:</i> HbA1c $\geq 6,5\%$, або глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л, або рівень глікемії через 2 години після проведення перорального глюкозотолерантного тесту $\geq 11,1$ ммоль/л АБО Лікування ЦД 2-го типу
Тригліцериди плазми	$\geq 1,7$ ммоль/л або гіполіпідемічне лікування
Холестерин ЛПВЩ	$\leq 1,0$ ммоль/л у чоловіків та $\leq 1,3$ ммоль/л у жінок або гіполіпідемічне лікування
Артеріальний тиск	$\geq 130/85$ мм рт. ст. або лікування артеріальної гіпертензії

ТВЕРДЖЕННЯ. Незрозуміло, навіщо провідні міжнародні гепатологічні організації ретельно наголошують на потребі контролювання переддіабету та ЦД у хворих на МАСХП, адже погіршення вуглеводного обміну не вплине на стан печінки.

Факти. Розглядаючи це питання, слід зазначити, що зв'язок між МАСХП і ЦД 2-го типу є двоспрямованим: переддіабет/ЦД погіршує перебіг МАСХП, а МАСХП, своєю чергою, ускладнює перебіг ЦД. «Захворювання печінки дедалі більше визнають основним ускладненням діабету», – зауважують експерти-ендокринологи з Американської діабетологічної асоціації (ADA). Встановлено, що хворі на ЦД порівняно з особами без цього метаболічного захворювання частіше мають тяжчі гістологічні форми СХП, як-от стеатогепатит із прогресивним фіброзом, навіть на тлі незміненого сироваткового рівня амінотрансфераз [25]. Дані, отримані на найвищому доказовому рівні (метааналізи, систематичні огляди), свідчать, що у хворих на ЦД

2-го типу ймовірність розвитку печінкової декомпенсації та ГЦК протягом 5 років (13,85 і 3,68% відповідно) вірогідно перевищує таку в осіб без ЦД 2-го типу (3,95 і 0,44% відповідно). Ба більше, наявність ЦД і вихідний глікозильований гемоглобін (HbA1c) визнано незалежними предикторами печінкової декомпенсації та ГЦК, причому ризик виникнення такої гепатологічної патології, як цироз печінки, ускладнення цирозу, та смерті від захворювання печінки у хворих на ЦД 2-го типу у 2,25 раза вищий, аніж в осіб без ЦД [22].

Крім цього, комбінація МАСХП і ЦД 2-го типу негативно впливає на стан серцево-судинної системи, нирок, головного мозку (рис. 4).

ПОШИРЕНЕ ЗАПИТАННЯ. Якщо стан печінки настільки важливий для компенсації ЦД 2-го типу, то чому міжнародні ендокринологічні настанови з лікування ЦД не містять положень щодо скринінгу МАСХП та її корекції?

Факти. Положення відомої міжнародної настанови щодо надання допомоги хворим на ЦД 2-го типу,

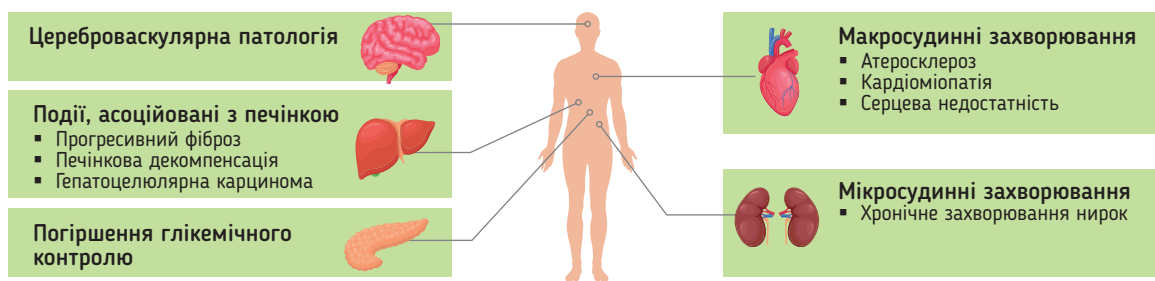


Рис. 4. Підвищений ризик несприятливих наслідків ЦД 2-го типу в поєднанні з МАСХП [22]

ТАБЛИЦЯ 2. Рекомендації ADA щодо надання допомоги хворим на ЦД 2-го типу (2023)

Скринінг
• 4.11a. Дорослі з ЦД 2-го типу або переддіабетом, особливо з ожирінням або кардіометаболічними факторами ризику / встановленими серцево-судинними захворюваннями, мають пройти скринінг / стратифікацію ризику щодо НАЖХП із клінічно значущим фіброзом за допомогою розрахунку індексу FIB-4, навіть якщо вони мають нормальні рівні печінкових ферментів. • 4.11b. Дорослих із ЦД 2-го типу або переддіабетом зі стійко підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі крові понад 6 місяців і низьким індексом FIB-4 потрібно обстежити на наявність інших причин захворювання печінки. • 4.12. Дорослі з ЦД 2-го типу або переддіабетом з невизначеним або високим індексом FIB-4 мають пройти додаткову стратифікацію ризику шляхом вимірювання жорсткості печінки за допомогою транзиторної еластографії або сироваткових біомаркерів. • 4.13. Дорослих із ЦД 2-го типу або переддіабетом з невизначеними результатами або високим ризиком значного фіброзу печінки (з огляду на індекс FIB-4, вимірювання жорсткості печінки або посилення фіброзу печінки) треба скерувати до гастроентеролога чи гепатолога для подальшого обстеження. Мультидисциплінарний догляд рекомендується для тривалого лікування.

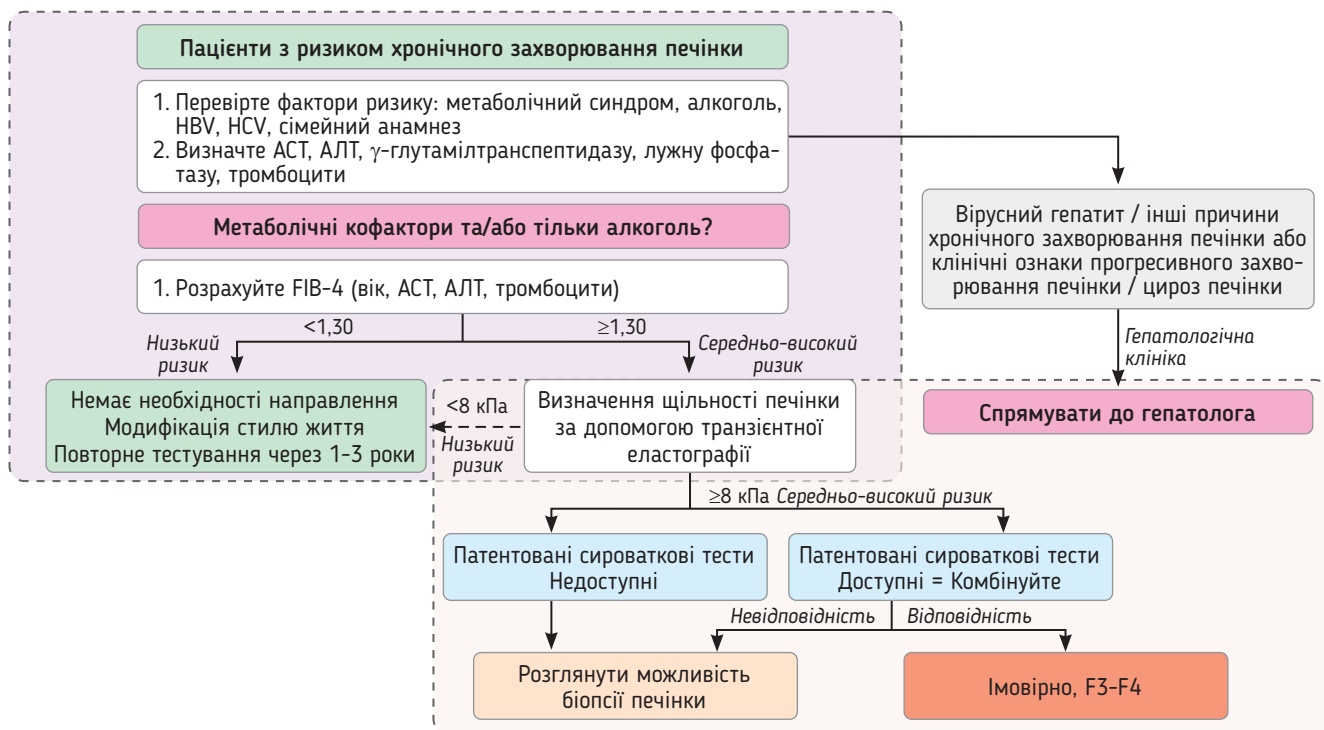


Рис. 5. Алгоритм обстеження хворих на МАСХП на рівні сімейного лікаря, ендокринолога [24]

яку щорічно оновлюють експерти ADA [11], вже протягом декількох років підкреслюють доцільність скринінгу МАСХП у хворих на ЦД (табл. 2).

Ба більше, нещодавно оновлені стандарти ADA з ведення хворих на ЦД 2-го типу (2025) містять положення щодо обов'язкового скринінгу МАСХП на етапі збирання анамнезу, виявлення супутньої патології печінки, призначення біохімічних аналізів для оцінювання функціонального стану печінки, а також обов'язкового визначення фіброзу печінки за допомогою розрахунку індексу FIB-4 [11]. Експерти пропонують застосовувати такий алгоритм (рис. 5).

ПОШИРЕНЕ ЗАПИТАННЯ. Невже існують особливості лікування пацієнтів з МАСХП і ЦД 2-го типу?

Факти. Сучасні погляди на ведення хворих з такою комбінованою патологією спочатку можуть здатися дуже подібними до звичайних стандартів ведення пацієнтів окремо з МАСХП і ЦД, але є деякі особливості. Спільне ведення МАСХП і ЦД ґрунтується на трьох китах: модифікації способу життя, призначенні медикаментозної терапії, виконанні хірургічних втручань (рис. 6).

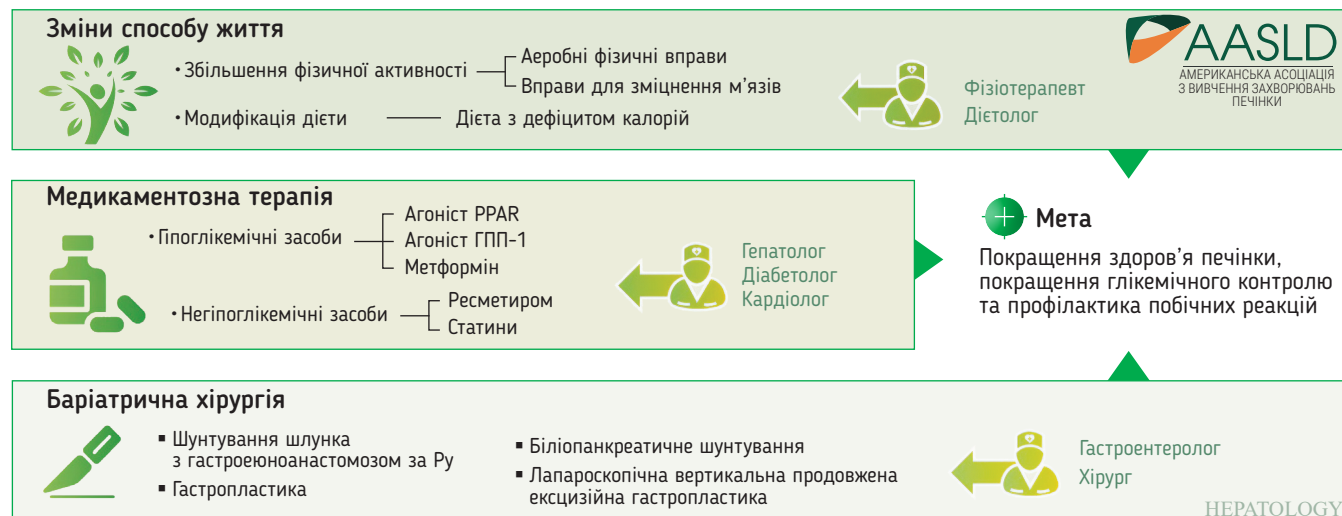


Рис. 6. Основи спільного ведення МАСХП і ЦД 2-го типу [22]

Примітка. ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1.

Особливий акцент робиться на збільшенні фізичної активності завдяки аеробним фізичним вправам і покращенню міцності м'язів, а також корекції звичного раціону харчування, адже доведено, що дієтичні звички хворих на МАСХП і ЦД 2-го типу мають деякі спільні риси. По-перше, вони вживають значну кількість фруктози, яка може негативно позначатися на здоров'ї, ймовірно, через надлишок енергії або особливий шлях її метаболізму в таких осіб [23]. Це призводить до рекомендації щодо обмеження вживання солодких напоїв, соків, меду, сухофруктів, черешні, винограду, груш, динь, манго, апельсинів, солодких яблук [23]. По-друге, розглядається доцільність корекції кишкового мікробіому через його здатність впливати на всмоктування вуглеводів, коротколанцюгових жирних кислот і навіть ліків [12]. По-третє, вказується на необхідність відновлення вмісту дефіциту S-аденозилметіоніну (SАМе), який не тільки виникає при хронічних захворюваннях печінки, але й спричиняє їх прогресування (рис. 7) [3].

Таке ставлення зумовлено особливостями метаболізму метіоніну, котрий як один з біциклічних метаболічних шляхів одноуглецевого обміну з'єднує фолатний цикл із транссульфуванням. Окрім того, що метіонін є попередником синтезу глутатіону й основним донором метильної групи для метилювання нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, гістонів, біогенних амінів і білків, метаболіти метіоніну можуть брати участь у синтезі поліамінів. Порушення метаболізму метіоніну здатне посилювати пошкодження гепатоцитів, а зміни активності ключових ферментів його метаболізму – метіонін-аденозилтрансферази (МАТ)1А та МАТ2А/МАТ2В – тісно пов'язані з фіброзом і ГЦК [18]. Більшість дослідників сходяться на думці, що адекватний прийом препаратів метіоніну може допомогти зменшити пошкодження печінки у хворих на МАСХП і ЦД 2-го типу [17, 26].

ТВЕРДЖЕННЯ. Доцільність застосування SАМе при МАСХП у поєднанні з ЦД 2-го типу не вивчена.

Факти. Перспективність використання SАМе при МАСХП і ЦД 2-го типу доведено в експериментальних і клінічних дослідженнях [17, 26]. Гепатопротекторну активність SАМе при МАСХП із внутрішньопечінковим холестазом пояснюють підвищенням рівня глутатіону, посиленням активності біохімічних реакцій, які сприяють утворенню ліпопротеїнів дуже низької щільності та виведенню тригліцеридів, а також інгібуванням прозапальних цитокінів і апоптозу, опосередкованим підвищенням експресії фарнезоїдних Х-рецепторів (FRX) [20]. Отримані дані дають дослідникам змогу стверджувати, що SАМе значно зменшує накопичення ліпідів та окислювальний стрес у печінці головним чином завдяки покращенню β-окиснення в мітохондріях, видалення тригліцеридів з гепатоцитів. SАМе створює умови для нівелювання ендотеліальної дисфункції, сприяючи зменшенню накопичення ліпідів та інгібуючи синтез прооксидантів в ендотеліальних клітинах [26].

ТВЕРДЖЕННЯ. За потреби призначення SАМе хворим на МАСХП і ЦД 2-го типу можна використовувати будь-який SАМе-вмісний препарат.

Факти. Будь-який SАМе-вмісний препарат має декілька особливостей, які зумовлені фармакодинамічними особливостями основного компонента: виявляється, SАМе являє собою рацемічну суміш S- та R-ізомерів, причому клінічний ефект забезпечує саме S-ізомер, якого в засобі має бути переважна кількість. У разі нестабільності активної частини препарату, тобто S-ізомерів, відбуваються її трансформація в неактивну форму R-ізомеру та розпад з утворенням метаболітів. Присутність

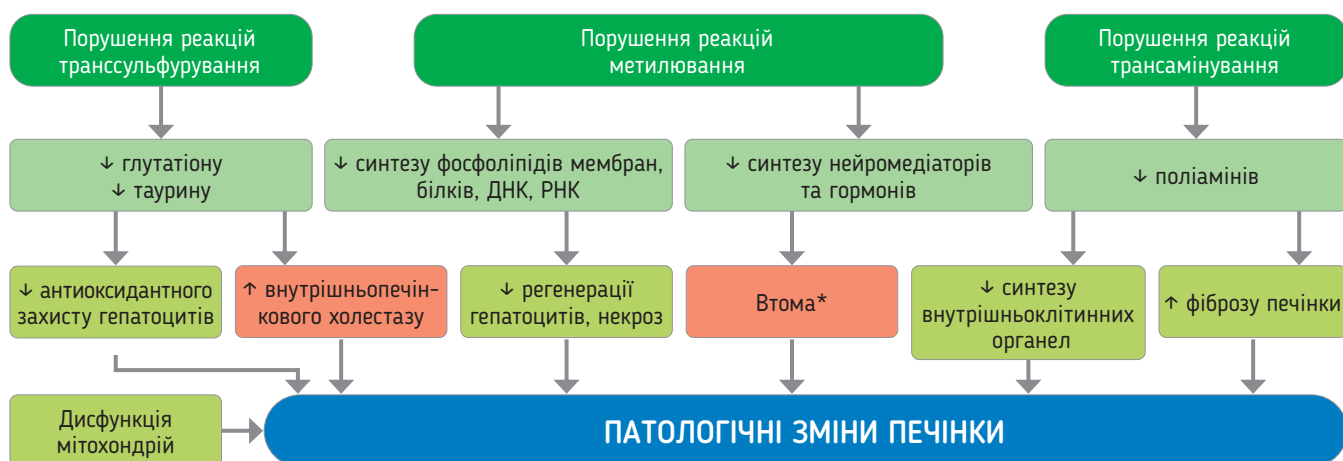


Рис. 7. Дефіцит SАМе спричиняє виникнення та прогресування патологічних змін печінки [3]

Примітка. *Втома – як один із симптомів внутрішньопечінкового холестазу.

навіть невеликого відсотка продуктів розпаду є неприпустимою, тому що це свідчить про втрату активності засобу [9, 20, 21]. Оригінальний препарат SAMe (Гептрал®) має стабільну сіль діючої речовини зі вмістом S-ізомерів не менш ніж 80-85% на момент виробництва [4].

ТВЕРДЖЕННЯ. Гепатопротекторні властивості SAMe (Гептрал®) добре доведені, але невідомий його вплив на вуглеводний обмін.

Факти. Встановлено, що SAMe (Гептрал®) відновлює функціональну здатність гепатоцитів завдяки антиоксидантному ефекту, відновленню структури та функції гепатоцитів, зменшенню активності запального процесу й фіброгенезу, сприятливому імунотулювальному впливу [1, 6, 9, 20, 21]. У низці робіт яскраво продемонстровано здатність SAMe (Гептрал®) покращувати ліпідний і вуглеводний обмін завдяки елімінації тригліцеридів разом з ліпопротеїнами дуже низької щільності та зменшенню кількості жиру в печінці внаслідок впливу на FRX і регуляції активності печінкового глюконеогенезу [1, 6, 9, 20, 21].

У ході клінічних спостережень встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікемії та значеннями АЛТ, лужної фосфатази, тобто зростання активності печінкових проб з ознаками внутрішньопечінкового холестазу спричиняє погіршення компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу [17]. Водночас призначення SAMe особам із ЦД не тільки забезпечує нівелювання ознак цитолітичного та холестатичного синдромів, а й не чинить негативного впливу на рівень глікемії [17].

Цікаво, що тривалий прийом SAMe (Гептрал®) має більше клінічних переваг, ніж короткочасна терапія: його застосування протягом 7-14 днів сприяє поліпшенню функціональних показників печінки та зниженню гепатогенної втоми як одного із симптомів внутрішньопечінкового холестазу [15, 16, 19], приймання протягом більш ніж 1 місяця супроводжується поліпшенням ліпідограми [2], 2-місячне застосування асоційоване з покращенням УЗД-картини печінки [2, 6], а при використанні понад 3 місяці розвивається постефект – позитивний вплив, досягнутий під час приймання, зберігається навіть після завершення терапії [5].



Рис. 8. Доведені властивості SAMe (Гептрал®)

ВИСНОВКИ

Незважаючи на те що МАСХП і ЦД 2-го типу мають різні симптоми, ці захворювання посилюють негативний вплив на організм людини: ЦД подвоює ризик розвитку МАСХП, а наявність МАСХП подвоює ризик ЦД. Спільні патогенетичні механізми розвитку цих двох станів передбачають спільні напрями скринінгу, корекції та моніторингу. Корекція способу життя зі збільшенням фізичної активності, збалансованим харчуванням і контролюванням маси тіла становить основу немедикаментозного лікування МАСХП і ЦД 2-го типу. Призначення донатора метильних груп SAMe (Гептрал®) сприяє відновленню структури гепатоцитів, зменшує внутрішньопечінковий холестаз, корегує основні метаболічні процеси в печінці та забезпечує покращення вуглеводного обміну.