

CASE CHALLENGE «ДВА ПАЦІЄНТИ, ДВА СЦЕНАРІЇ: ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНІЙ СТЕАТОТИЧНІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ»

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Вже доброю традицією стало проведення клінічних розглядів на навчальній платформі «Школа інноваційної медицини» за участю тріо провідних спеціалістів із трьох різних галузей медицини.

13 березня гастроентеролог Олена Бака, завідувачка гастроентерологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій» НАН України, ендокринолог Любов Соколова, завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, та кардіолог Лариса Міщенко, завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», представили власні клінічні випадки двох пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП). Презентуючи на перший погляд однакові медичні кейси, в основі яких одна й та сама патологія – МАСХП, лекторки намагалися підкреслити цілком різні підходи до ведення хворих.

Відкрила семінар Олена Бака, яка навела сучасні дефініції стеатотичної хвороби печінки (СХП) та метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) згідно з практичною настановою, підготовленою Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL), Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (EASO) [6]. Пильна увага до СХП пов'язана зі здатністю цієї патології прогресувати, починаючи від стеатозу до МАСГ, фіброзу та цирозу печінки (ЦП) та навіть МАСГ-асоційованої гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [6]. Відповідно до положень спеціалізованої практичної настанови EASL/EASD/EASO з діагностики та лікування МАСГ одним з основних кроків на шляху діагностики цієї патології є виявлення будь-якого кардіометаболічного фактора ризику (рис. 1).

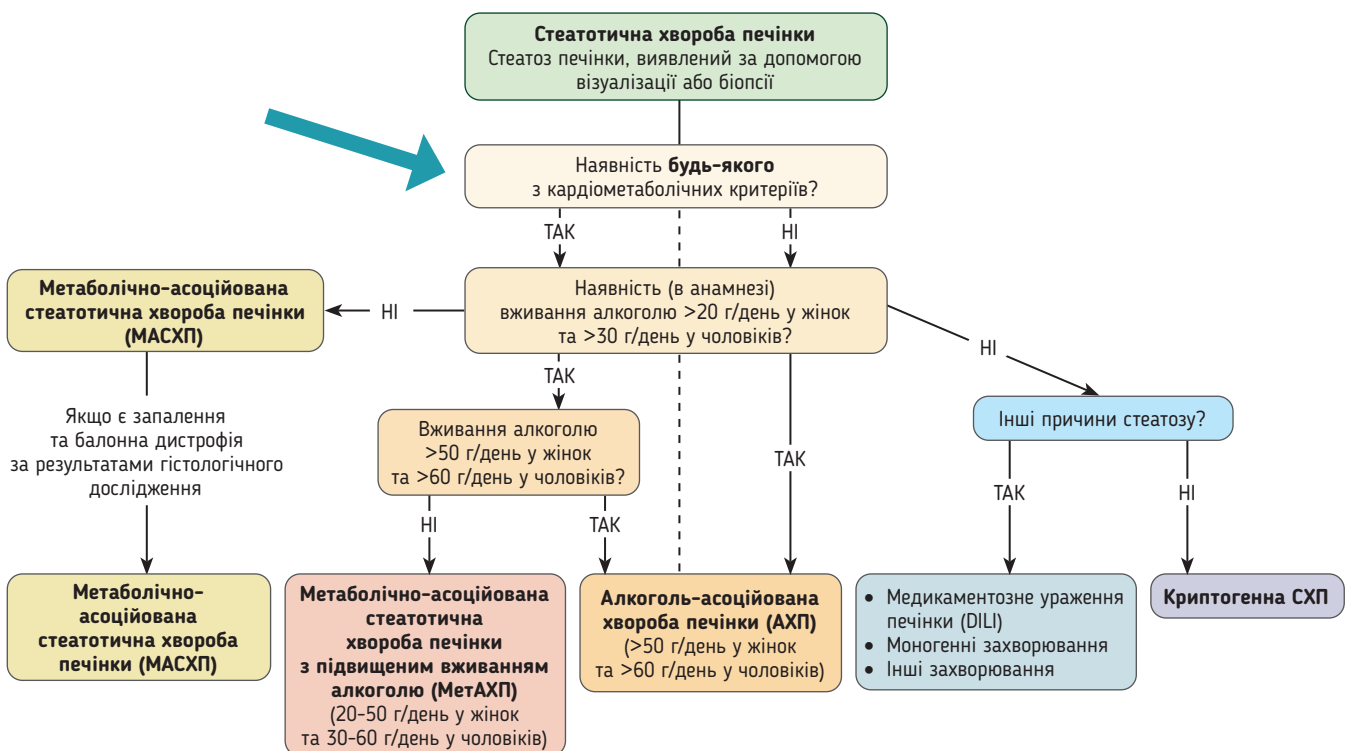


Рис. 1. Діагностичний алгоритм МАСГ, запропонований EASL/EASD/EASO [6]

ТАБЛИЦЯ. Кардіометаболічні фактори ризику розвитку МАСХП у дорослих [6]

Метаболічний фактор ризику	Критерії
Надмірна вага чи ожиріння	<i>ІМТ</i> : ≥ 25 кг/м ² (≥ 23 кг/м ² в осіб азійської етнічної приналежності) <i>Окружність талії</i> : • ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок (європейці) • ≥ 90 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок (вихідці з Південної Азії та Китаю)
Дисглікемія при ЦД 2-го типу	<i>Переддіабет</i> : рівень HbA1c – 39-47 ммоль/моль (5,7-6,4%), або глюкоза плазми натще – 5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл), або глюкоза плазми через 2 години після проведення ПТТГ – 7,8-11 ммоль/л (140-199 мг/дл) АБО <i>ЦД 2-го типу</i> : рівень HbA1c ≥ 48 ммоль/моль ($\geq 6,5\%$), або глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл), або глюкоза плазми через 2 години після проведення ПТТГ $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) АБО <i>Лікування ЦД 2-го типу</i>
ТГ плазми крові	$\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) або гіполіпідемічна терапія
Вміст ХС ЛПВЩ	$\leq 1,0$ ммоль/л (≤ 39 мг/дл) у чоловіків та $\leq 1,3$ ммоль/л (≤ 50 мг/дл) у жінок або гіполіпідемічна терапія
Артеріальний тиск	$\geq 130/85$ мм рт. ст. або лікування артеріальної гіпертензії

Примітки. HbA1c – глікозильований гемоглобін; ІМТ – індекс маси тіла; ПТТГ – пероральний тест толерантності до глюкози.

Перелік кардіометаболічних змін, які спричиняють розвиток МАСХП і МАСГ, залишився майже незмінним: надмірна вага чи ожиріння, явища дисглікемії на тлі цукрового діабету (ЦД), зростання рівня тригліцеридів (ТГ), зниження вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищення артеріального тиску (табл.).

Сучасні дослідження переконливо доводять, що МАСХП має тісний зв'язок з інсулінорезистентністю, дисліпідемічними змінами, виникненням і швидким прогресуванням ожиріння, ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань [6, 10]. Експерти EASL/EASD/EASO підкреслюють, що така

метаболічна патологія, як ЦД 2-го типу, й ожиріння (особливо абдомінальне) чинять найпотужніший вплив на природний перебіг МАСХП, індукуючи швидке прогресування МАСХП/МАСГ-асоційованого фіброзу та ЦП, а також ГЦК (*рівень доказів 2, сильний консенсус*) [6].

Окрім визначення факторів ризику, настанова EASL/EASD/EASO пропонує алгоритм неінвазивного оцінювання ризику прогресивного фіброзу печінки в пацієнтів з метаболічними факторами ризику або ознаками СХП (рис. 2), який заснований на розрахунку індексу фіброзу (FIB-4). Ризик розвитку ЦП вважають малоюмовірним, якщо значення

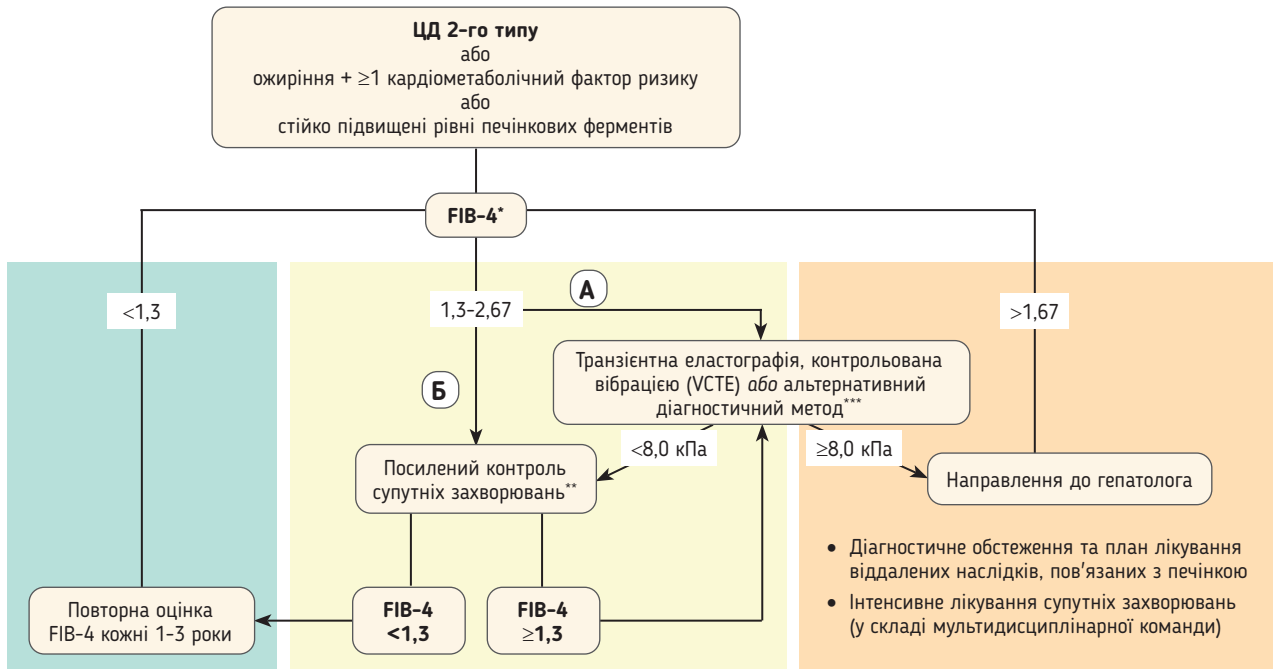


Рис. 2. Алгоритм неінвазивного оцінювання ризику прогресивного фіброзу печінки у хворих на МАСХП [6]

Примітки. * Порогові значення FIB-4 дійсні для віку ≤ 65 років (для віку > 65 років: нижня межа FIB-4 становить 2,0).
** Наприклад, утручання в спосіб життя, лікування супутніх захворювань (як-от GLP1RA), бариатричні процедури.
*** Наприклад, магнітно-резонансна еластографія, еластографія зсувної хвилі, тест для оцінювання генералізованого фіброзу печінки.
А та Б – варіанти залежно від медичного анамнезу, клінічного контексту й місцевих ресурсів.

FIB-4 нижче 1,45; цей ризик стає високою ймовірністю за умови перевищення значення 3,25. У проміжних випадках, коли показники FIB-4 коливаються в межах 1,45-3,25, ризик наявності ЦП вважають сумнівним.

Значення FIB-4 >3,25 також розглядають як фактор, асоційований з високою ймовірністю розвитку ГЦК в осіб з МАСХП. Перелік факторів, що зумовлюють високий ризик розвитку ГЦК у пацієнтів з МАСХП, доповнюють наявність і тривалий перебіг ЦД 2-го типу, коморбідне ожиріння або одночасна наявність обидвох захворювань, похилий вік, одночасне вживання алкоголю та/або куріння, висока жорсткість печінки (>10 кПа) та зростання цього показника з плином часу [6].

Олена Бака акцентувала, що СХП слід запідозрити не тільки в осіб з надмірною вагою й ожирінням, а також в осіб з недостатнім ІМТ, адже представники Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) підкреслюють високу ймовірність розвитку МАСХП у худих людей. Представники AGA сформулювали 15 практичних рекомендацій щодо діагностики, стратифікації ризику та лікування МАСХП у худих людей [7]. У цій настанові експерти AGA наголошують, що 7-20% осіб з МАСХП мають худорлявий габітус, і перелічують фактори ризику, які спричиняють виникнення первинного або вторинного стеатозу печінки:

- харчові звички з високим умістом фруктози або жиру в раціоні;
- зміни розподілу жирової тканини в тілі з виникненням вісцерального ожиріння;
- зміни складу тіла на тлі, наприклад, ліподистрофії у ВІЛ-інфікованих і не ВІЛ-інфікованих осіб;
- прийом певних ліків (метотрексат, аміодарон, тамоксифен, кортикостероїди);
- **рідкісні вроджені аномалії** (дефіцит лізосомальної кислотної ліпази, сімейна гіпо- й абеталіпопротеїнемія);
- вірусна інфекція (вірус гепатиту С, 3-й генотип);
- фактори, асоційовані з харчуванням і станом шлунково-кишкового тракту (повне парентеральне харчування) або наявної ендокринної патології (гіпотиреоз);
- вплив токсинів (вінілхлорид) [7].

ПЕРШИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Олена Бака представила першу історію хвороби заходу Case challenge: пацієнт Х., 1967 р. н., у якого у 2019 р. у ході комплексного обстеження з ультразвуковим дослідженням (УЗД), еластометрією та стеатометрією печінки виявлено гепатомегалію й жировий гепатоз (F1-F2 за шкалою METAVIR), незважаючи на абсолютно незмінені

показники ІМТ (24,8 кг/м²). Згідно з рекомендаціями, які діяли на той час, проведено необхідне обстеження та встановлено діагноз неалкогольного стеатогепатиту з помірною активністю (АЛТ >2,5 норм) і мінімальним холестатичним синдромом (γ-глутамілтранспептидаза – ГГТП >1,3 норм). На тлі рекомендованої нефармакологічної (корекція дієти, збільшення фізичної активності) та фармакологічної терапії (Гептрал® 1000 мг на добу внутрішньовенно крапельно протягом 14 днів з подальшим пероральним прийомом 500 мг 2 рази на добу протягом 2 місяців) відзначили нівелювання цитолітичного та холестатичного синдромів. Протягом наступних 2 років пацієнт почувався задовільно, але під час звернення в клініку з приводу іншої патології у 2024 р. знову відзначили активацію цитолізу (АЛТ >1,6 норм) і холестазу (ГГТП >1,15 норм) з одночасним зростанням рівня глікемії натще (7,72 ммоль/л), незмінним значенням HbA1c та вираженими дисліпідемічними змінами: зростання ТГ до 2,0 ммоль/л за норми 0,7-1,7 ммоль/л, зменшення ХС ЛПВЩ до 0,61 ммоль/л за норми 0,78-1,55 ммоль/л на тлі дещо зменшеного рівня загального ХС (2,0 ммоль/л за норми до 5,2 ммоль/л) і нормативних значень коефіцієнту атерогенності (2,28).

Розбір клінічного випадку продовжила **Любов Соколова**, яка навела результати консультації ендокринолога (вересень 2024 р.) із приводу виявленої гіперглікемії. Вона підкреслила, що проведені додаткові обстеження дали змогу встановити проміжну гіперглікемію, переддіабет з порушенням толерантності до вуглеводів, синдром інсулінорезистентності (індекс НОМА – 15,43 за норми до 2,6) та наявність автоімунного тиреоїдиту з еутиреозом (тиреотропний гормон – норма, антитіла до тиреопероксидази збільшені у 2,7 рази, антитіла до тиреоглобуліну збільшені у 117,5 рази). Виявлене збільшення вмісту автоантитіл стало підґрунтям для пошуку прихованої автоімунної патології: проведено ANA Screen, але він дав негативні результати, антинуклеарні антитіла не виявлено, як і антитіла класу G до сахароміцетів (ASCA-G), антимітохондріальні (AMA-M2) антитіла й антитіла до печінки, нирок (LKM-1).

Спікерка підкреслила, що в цьому випадку провідним фактором ризику дисглікемії є саме МАСХП, тоді як зміни вуглеводного обміну є вторинними, що дають змогу прогнозувати виникнення ЦД 2-го типу за умови погіршення функціонального





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



ПРЕПАРАТ РОКУ
в конкурсі "Панацея"***



відновлює структуру та функції печінки^{2,5}



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист^{4,7}



усуває гепатогенну втому** і покращує самопочуття^{2,4,6,7}



Рекстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієчної безстроково; № UA/6993/02/02 дієчної безстроково.

Склад: 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізований містить 500 мг адеметионіну 1,4-бутансульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакологічна 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'єкції. **Показання:** Внутрішньочечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньочечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання:** Пдвіщена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Гепатичні дисфункції, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гемоцистинурию та/або перерозподіленню (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефіцит метаболізму вітаміну B12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серцеотривого синдрому у пацієнтів, який застосовували адеметионін на тлі прийому клопидогрелу. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI), трицичлічними антидепресантами (такими як клопидогрел), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування:** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з печінковою або циротичною стадією гепатомієліти, які застосовують таблетки адеметионіну. Особливою недостатністю вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вартість або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такі як вживання) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки гематологічних рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньочечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам з біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перепад від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією звичайно перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних виникнень, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляли значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик самобудування або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунотестний аналіз глюкози, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень глюкози у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня глюкози у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відносяться до здорових добровольців та пацієнтів з хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у мишей, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін 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 застосування таблеток. Дозу дозу таблеток можна розподіляти на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Періодично (екскреція): 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. Внутрішньочечінковий холестаз: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримувальна терапія. Застосовувати перорально (екскреція): 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова підтримувальна доза повинна визначитися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в об'єкті 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 адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід вживати з білком безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтого (через порушення цілісності аномальної оболонки), рекомендується утримуватися від їх застосування. Для внутрішньочечінкового введення необхідна дозу адеметионіну потрібно додати розв'язки у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Не використовувати частину розчину, який залишився після вживання. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім як від білого до жовтого (через наявність тріщин і флоків) або через вплив підвищеної температури, необхідно утримуватися від його застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астенія, втрата ваги, безсоння, сарбін. Інші побічні реакції дані у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. Категорія вагітності. За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкції 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.

*мається на увазі зникнення рівня біомічних показників печінки та гепатогенної втоми, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії. **гепатогенна втома як один з симптомів ВПХ та ХЗП. ***переможець конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея-2024». Решич доступу: <https://panacea.lia/panacea-2024> (дата звернення: 28.03.2025). ****мається на увазі, що Гептрал® отримав нагороду «Препарат року серед рецептурних препаратів» конкурсу «Панацея» 2024 <https://panacea.lia/news/panacea-2024-post-release> (доступ 12.12.2024).

АЛП — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; БІХ — внутрішньочечінковий холестаз; ХЗП — хронічне захворювання печінки

Література

- 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.
- 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, Mazen & Sander-Struckmeier, Sunjie & Mato, José. (2020). 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. "Роківана цілюща" та адеметионін / Н. В. Губергієв, П. Г. Фомінон, О. А. Голубов, Г. М. Лукашук, Н. В. Бєлєва, А. Н. Амбіаєв // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Mantello, G., Piccinino, 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/wlv.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (HEPTRAL®).

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

стану печінки та прогресування МАСХП. Пацієнту було призначено метформін.

У продовження цього клінічного кейсу гастроентеролог **Олена Бака** зазначила, що контрольні аналізи, проведені в листопаді 2024 р., знову зафіксували підвищення АЛТ (106,7 Од/л за норми до 41,0 Од/л), АСТ (56,60 мкмоль/л за норми до 37,0 Од/л), ГГТП (65,2 Од/л за норми до 10,0-61,0 Од/л) і порушення вуглеводного обміну (глюкоза – 6,29 ммоль/л, HbA1c – 6,09% за норми 4,8-5,8%). Виявлені цитолітичний і легкий холестатичний синдроми не були пов'язані з інфікуванням вірусними гепатитами В та С (маркери вірусних гепатитів негативні). Значення FIB-4, розраховане для пацієнта, становило 6,91, що значно перевищувало порогову межу, відзначену в рекомендаціях EASL/EASD/EASO (2,67), та стало підґрунтям для скерування хворого до гепатолога з метою проведення діагностичного обстеження й визначення плану лікування. Під час проведення УЗД органів черевної порожнини виявлено ультразвукові ознаки стеатозу та дифузних змін печінки, гепатомегалії, хронічного холециститу, гіпотонії жовчного міхура, хронічного панкреатиту, ліпоматозу підшлункової залози. Додатково виконано стеатометрію й еластографію печінки, отримано висновок на користь тяжкого стеатозу (S3) та легкого фіброзу печінки (F1 за шкалою METAVIR).

Любов Соколова, ґрунтуючись на даних консультації ендокринолога, підтвердила діагноз переддіабету й аутоімунного тиреоїдиту у фазі еутиреозу; але через 2,6-разове підвищення АЛТ прийом метформіну було скасовано та призначено дапагліфлозин (10 мг).

Провідна експертка в ендокринології підтвердила можливість призначення дапагліфлозину в цьому випадку, але зауважила, що препарат наразі відсутній у рекомендаціях EASL/EASD/EASO з лікування МАСГ і як представник групи інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) здатний провокувати розвиток баланопоститу, інфекцій сечовивідних шляхів.

Відповідно до сучасних поглядів на патофізіологічні механізми розвитку МАСГ підходи до корекції цієї патології передбачають не тільки корекцію стеатозу печінки, але й захист серцево-судинної системи (рис. 3).

Оновлені погляди на лікування хворих на ЦД 2-го типу, представлені експертами Американської діабетологічної асоціації (ADA) цього року, наполягають на проведенні безперервного моніторингу глікемії в осіб із ЦД 2-го типу, включно з пацієнтами, які не отримують інсулін. Дослідження демонструють, що використання безперервного моніторингу глікемії здатне допомогти знизити ризик розвитку серйозних ускладнень, включно з діабетичним кетоацидозом, епізодами гіпоглікемії, а також госпіталізацією з приводу гіпоглікемії та гіперглікемії [2].

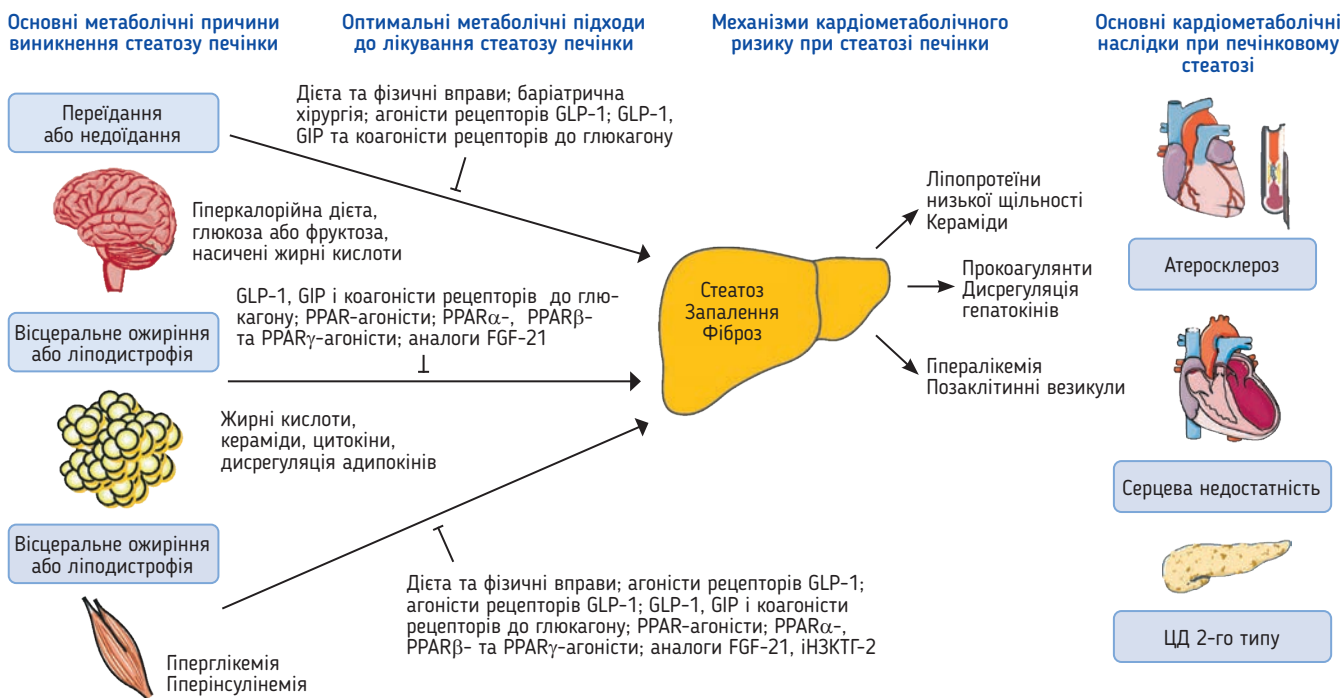


Рис. 3. Основні метаболічні причини, наслідки та підходи до лікування МАСХП [7]

Примітки. FGF-21 – фактор росту фібробластів-21; GIP – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид; GLP – глюкагоноподібний пептид; PPAR – рецептор, що активується проліфератором пероксисом.

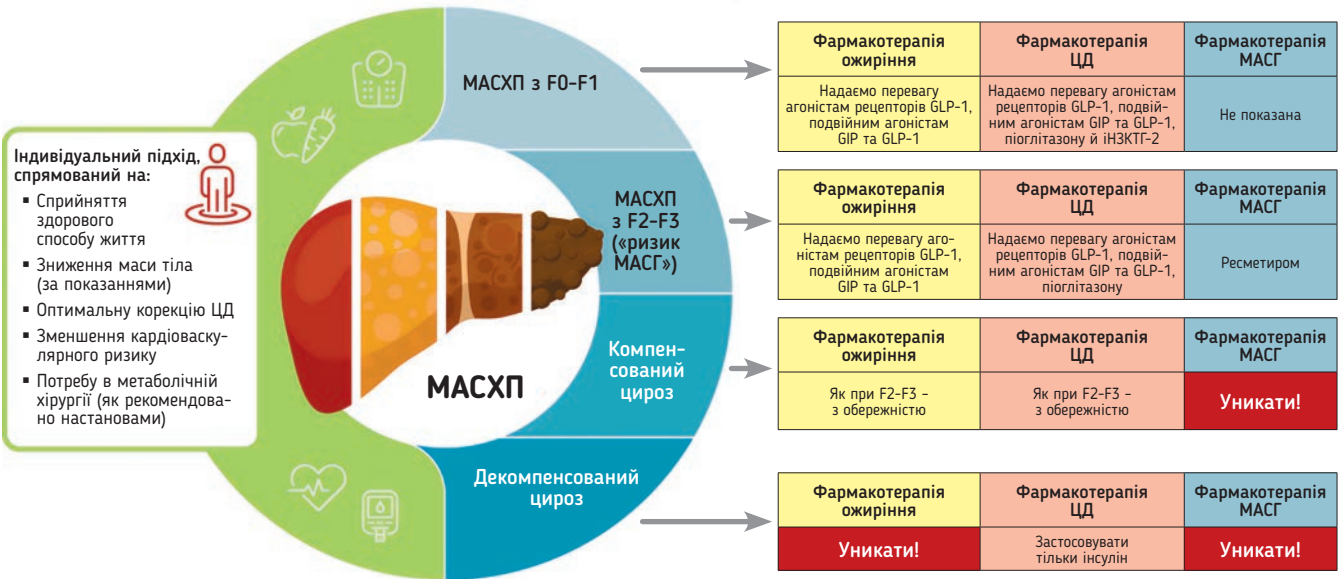


Рис. 4. Алгоритм лікування МАСХП згідно з рекомендаціями ADA (2025) [2]

В оновленій настанові наводяться такі підходи до лікування МАСХП (рис. 4).

В оновлених рекомендаціях ADA з лікування ЦД у хворих на МАСХП (2025) з'явилося нове положення: «Якщо потрібне додаткове зниження серцево-судинного та ниркового ризиків, лікування інших метаболічно-асоційованих супутніх захворювань та/або зниження глікемії, слід додати препарати з потенційними перевагами щодо зниження ризику МАСХП або МАСГ» [2]. До таких препаратів експерти ADA відносять агоністи рецепторів GLP-1, подвійні агоністи GIP і GLP-1, піоглітазон, комбінацію агоніста рецепторів GLP-1 з піоглітазоном [2]. Зазначена рекомендація була зроблена з огляду на сприятливий метаболічний вплив перелічених ліків на стан печінки у хворих на МАСХП/МАСГ. Представники ADA підкреслюють, що лікування треба проводити з урахуванням маси тіла пацієнта: за потреби зниження маси тіла призначати ліраглутид і семаглутид, за потреби збільшення ІМТ рекомендувати піоглітазон і ланіфібранор, у пацієнтів зі збереженою вагою застосовувати ресметиром [2].

Зважаючи на перелічені рекомендації, пацієнт Х. отримав більше користі від призначення піоглітазону через його здатність запобігати прогресуванню інсулінорезистентності внаслідок зменшення ліпотоксичності, хронічного неспецифічного запалення, зниження ризику розвитку атерогенної дисліпідемії. На підставі наведених даних пацієнту Х. було скасовано дапагліфлозин і призначено піоглітазон (30 мг на добу перорально), рекомендовано корекцію функціонального стану печінки.

На жаль, іноді пацієнти мають низький рівень прихильності до призначеної терапії. Як зазначила **Олена Бака**, пацієнт відмовлявся від прийому гастроентерологічних препаратів, але регулярно навідувався в лабораторію для контролю рівнів печінкових проб. Зокрема, протягом січня-лютого 2025 р. було зафіксовано такі патологічні зміни: зберігалася активність цитолітичного синдрому (січень: АЛТ – 104,40 Од/л, АСТ – 49,5 Од/л; лютий: АЛТ – 96,30 Од/л, АСТ – 50,8 Од/л) на тлі нормалізації рівня ГГТП, покращення значень HbA1c (5,91%) і збереження високої сироваткової концентрації інсуліну (56,5 мкМО/мл за норми 2,2-25,0 мкМО/мл), підвищення індексу НОМА (18,13 за норми 1,0-2,6).

Естафету розгляду клінічного випадку підхопила кардіолог **Лариса Міщенко**, яка звернула увагу на зміни в клінічному аналізі крові (еритроцитоз – $5,65 \times 10^{12}/л$ за норми $4,0-5,5 \times 10^{12}/л$), гіпергемоглобінемія – 176 г/л за норми 130-160 г/л), а також підкреслила деякі особливості в ліпідогамі. Зберігалася зростання ТГ до 2,26 ммоль/л (за норми 0,7-1,7 ммоль/л), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) до 1,08 ммоль/л (за норми 0,26-1,04 ммоль/л), зменшення ХС ЛПВЩ до 0,61 ммоль/л (за норми 0,78-1,55 ммоль/л) на тлі досить невеликого вмісту загального ХС – 2,2 ммоль/л. Додаткове обстеження, проведене з цього приводу, виявило зниження рівня Апо-В до 0,50 г/л (за норми 0,55-1,30 г/л) і ліпопротеїну-α <2 мг/дл (за норми 5,6-33,8 мг/дл) на тлі незміненої концентрації Апо-А1 (1,0 г/л). На підставі отриманих даних у пацієнта запідозрено сімейну гіпобеталіпопротеїнемію або абеталіпо-

протеїнемію, оскільки наведені результати відповідають критеріям діагностики зазначених патологій [12]. Відповідно до сучасних уявлень гетерозиготи та гомозиготи з низьким, але визначальним рівнем ХС ЛПНЩ не потребують спеціального лікування, тоді як гомозиготам за відсутності ЛПНЩ (як при абеталіпопротеїнемії) призначають вітамін Е, високожирову дієту та жиророзчинні вітаміни [12]. Прогноз для пацієнтів із сімейною гіпобеталіпопротеїнемією й абеталіпопротеїнемією є змінним, але рання діагностика та суворе дотримання лікування здатні затримати прогресування хвороби [12].

Спікерка процитувала декілька положень з рекомендацій АГА щодо лікування МАСХП у худих осіб, де допускається призначення високих доз вітаміну Е (100-300 мг/кг/добу) худорлявим пацієнтам з НАСГ, підтвердженим за допомогою біопсії, але без супутнього ЦД 2-го типу чи ЦП. У зазначених рекомендаціях також схвалюється застосування піоглітазону (30 мг на добу перорально) з метою покращення функціонального стану печінки та нормалізації рівня глікемії [7]. Лариса Міщенко підкреслила необхідність нормалізації роботи гепатоцитів для покращення ліпідного та вуглеводного обмінів.

Погане самопочуття та прояв гепатогенної втоми, що є одним із симптомів внутрішньопечінкового холестазу, нарешті привели пацієнта на консультацію до гастроентеролога. Як зазначила **Олена Бака**, з метою відновлення функціональної здатності гепатоцитів хворому було призначено оригінальний препарат адеметіоніну (S-adenosyl-L-methionine – SAME), відомий під торговою назвою Гептрал® (Abbott, США). Доведено, що Гептрал® притаманний

антиоксидантний ефект завдяки його здатності брати участь у синтезі глутатіону [1, 3, 8, 9, 13, 14]. Препарат відновлює структуру та функцію гепатоцитів завдяки посиленню синтезу фосфатидилхоліну [1, 3, 8, 9, 13, 14]; покращує ліпідний обмін унаслідок посилення елімінації ТГ та ХС ЛПДНЩ, знижуючи кількість жиру в печінці, та поліпшує регуляцію печінкового глюконеогенезу через опосередкований вплив на фарнезоїдний рецептор X (FRX) [1, 8, 9, 13]. На тлі тривалого прийому Гептрал® зменшується фіброзування [3] завдяки інгібуванню синтезу колагену. Адеметіонін має протизапальний та імуномодулювальний ефекти завдяки балансу про- та протизапальних цитокінів [1, 3, 9, 13].

Клінічна ефективність препарату Гептрал® оцінювалася в різноманітних дослідженнях. В одному з них хворих на МАСХП (n=62) рандомізували для 8-тижневого перорального прийому Гептрал® (адеметіонін; n=31) або вітаміну Е (n=31) [4] (в оригінальному тексті згаданого дослідження використовується термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП). – *Прим. ред.*). Пацієнтам основної групи призначали адеметіонін у дозі 500 мг 2 рази на добу, хворі контрольної групи отримували вітамін Е 200 мг 3 рази на добу. Терапія препаратом Гептрал® (SAME) сприяла вірогідному зниженню трансаміназ (рис. 5), нормалізації ліпідного профілю порівняно з групою контролю.

Згідно з інструкцією при призначенні Гептрал® (SAME) слід дотримуватися послідовної покрокової схеми, яка передбачає 2-тижневу інтенсивну терапію із застосуванням парентеральної форми препарату (1-2 флакони вводять щоденно внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно) з наступним переходом на пероральний прийом

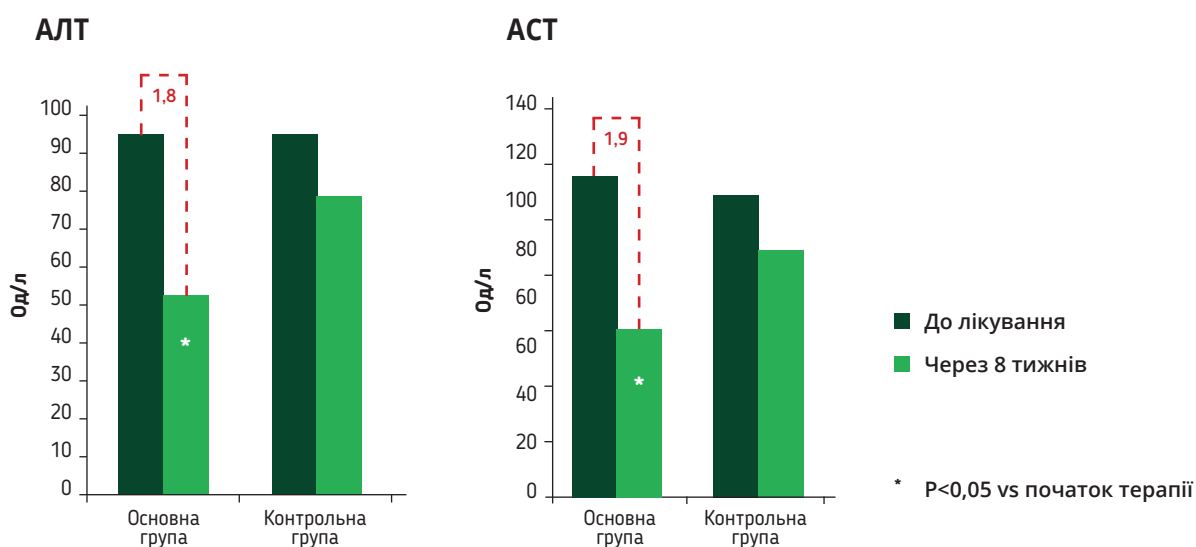


Рис. 5. Нівелювання цитолізу на тлі лікування препаратом Гептрал® [4]

протягом 2 місяців (2-3 таблетки по 500 мг на добу) [14]. Передбачається також використання безін'єкційної схеми, коли прийом Гептрал® (SAmе) розпочинають із 3 таблеток на добу з метою швидкого зменшення дефіциту ендogenous SAmе, для чого потрібно щонайменше 2 тижні, а далі застосовують підтримувальну дозу 1000 мг на добу (2 таблетки) протягом наступних 2 місяців [14]. На тлі застосування Гептрал® (SAmе) вже на 7-му добу лікування зменшується активність маркерів цитолітичного та внутрішньопечінкового холестатичного синдромів і нівелюється гепатогенна втома [5]. Тривале застосування Гептрал® (SAmе) дає змогу покращити ліпідний профіль пацієнта й УЗД-картину, зберегти досягнутий терапевтичний ефект до 3 місяців після скасування препарату [15-17].

Також рекомендовано дообстеження з визначенням рівнів вітамінів Е, А та К, коагулограму та проведення молекулярно-генетичного тестування на наявність гена АРОВ.

ДРУГИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



Іншого пацієнта представила кардіолог **Лариса Міщенко**; головним героєм її розповіді став пацієнт К., 1983 р. н., який, на відміну від першого випадку, мав морбідне ожиріння: ІМТ становив 36,5 кг/м².

З анамнезу хвороби відомо, що перші зміни рівня ГГТП (145,10 Од/л) з гіперглікемією (10 ммоль/л) зафіксовано в липні 2023 р. Під час розширеного лабораторного обстеження виявлено надзвичайно високий рівень загального ХС (14,33 ммоль/л), гіперглікемію (12,44 ммоль/л) і збільшення вмісту загального білка (121,7 г/л за норми 65-85 г/л) на тлі незміненої концентрації сечовини, креатиніну, АЛТ, АСТ й альбуміну; дослідити значення інших біохімічних показників не вдалося через значний хільоз сироватки.

Спікерка зауважила, що в цього пацієнта слід одразу запідозрити дисліпідемію, зумовлену генетичними мутаціями (сімейна гіперхолестеринемія, абеталіпопротеїнемія та гіпобеталіпопротеїнемія, хвороба утримання хіломікронів, гіпертригліцеридемія). Найімовірнішою патологією в цьому випадку є гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія, котру діагностують на підставі високого базового рівня ХС ЛПНЩ (>10 ммоль/л) і наявності таких додаткових критеріїв, як ксантоми шкіри чи сухожилів до 10-річного віку та/або базове підвищення ХС ЛПНЩ [5]. Рекомендується також проводити генетичне тестування для підтвердження носійства біалельних патогенних / імовірно патогенних варіантів генів LDLR, АРОВ, PCSK9 або LDLRAP1 [5].

Високий рівень ХС ЛПНЩ (>10 ммоль/л) також є підґрунтям для виключення вторинного генезу його зростання та проведення диференційної діагностики з нефротичним синдромом, первинним біліарним ЦП, нелікованим гіпотиреозом, анорексією, прийомом певних медикаментів.

При повторному обстеженні спостерігали підвищення ГГТП (112,5 Од/л), гіперглікемію (16,67 ммоль/л) і зростання С-реактивного білка (87,7 мг/л за норми 50 мг/л), індексу НОМА (16,97) та HbA1c (9,46%) зі збереженням значного хільозу сироватки. Під час УЗД печінки також виявлено ознаки стеатозу, встановлено діагноз НАЖХП (який нині відповідає МАСХП), але він мав вторинний характер і розвинувся внаслідок первинного порушення ліпідного обміну. На тлі призначеного лікування (урсодезоксихолева кислота, Гептрал®, ацетилсаліцилова кислота, пантопразол, розувастатин 40 мг, езетиміб 10 мг, холестирамін) відзначили зниження рівнів ГГТП (99,3 Од/л), загального ХС (9,44 ммоль/л), С-реактивного білка (12,4 мг/л), але рівень ТГ залишався надзвичайно високим (14,5 ммоль/л), як і коефіцієнт атерогенності (9,49). Враховуючи зазначену динаміку, зробили висновок щодо можливої наявності в пацієнта сімейної комбінованої гіперліпідемії – спадкового метаболічного порушення, що характеризується підвищеними рівнями загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та зниженим рівнем ХС ЛПВЩ. Недостатня відповідь пацієнта на призначення гіполіпідемічних препаратів стала приводом для корекції терапії, яку провели згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) [11]. Зазначена настанова припускає призначення статинів пацієнтам з гіпертригліцеридемією, а за умови їх недостатньої ефективності – додавання фенофібрату й ω₃-поліненасичених жирних кислот [11].

Після консультації ендокринолога пацієнту було діагностовано інсулінозалежний ЦД 2-го типу середньої тяжкості в стані декомпенсації, з метою корекції якого було призначено інсулін, дапагліфлозін, α-ліпоеву кислоту, вітамін D. На думку гастроентеролога, основою ефективної корекції МАСХП у цьому випадку є нормалізація ліпідного обміну, а гематолог рекомендував гемоексфузії з метою компенсації явищ симптоматичного еритроцитозу. Отже, першим кроком на шляху розрішення явищ стеатозу печінки в пацієнта К. є нормалізація ліпідного й вуглеводного обмінів, чого можна досягти за допомогою комбінованої гіполіпідемічної та гіпоглікемічної терапії. Поки що призначення гепатопротекторів цьому пацієнту є недоцільним, оскільки покращення ліпідного й вуглеводного обмінів сприятиме зменшенню навантаження на печінку та забезпечить покращення функціонування

гепатоцитів, що має сприяти зменшенню явищ МАСХП. У наступному семінарі із серії Case challenge планується продовжити обговорення цього клінічного спостереження після отримання результатів контрольних біохімічних досліджень у ході динамічного спостереження.

Наведені клінічні випадки демонструють значущість корекції порушень ліпідного обміну

при МАСХП і важливість розуміння патогенезу їх виникнення, що зумовить застосування різних підходів до терапії.

Переглянути запис вебінару
Ви можете за посиланням,
перейшовши за QR-кодом.



Література

1. Altamirano A., Barranco-Fragoso B., Méndez-Sánchez N. Management strategies for liver fibrosis. *Annals of Hepatology*. 2017; 16 (1): 48-56.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025; 48 (1): S59-S85. doi: 10.2337/dc25-S004.
3. Anstee Q., et al. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatology*. 2012; 57: 1097-1109.
4. Анохіна Г.А., Харченко В.В., Динник О.Б. Роль запалення та метаболічних порушень у прогресуванні хронічних захворювань печінки: профілактика та лікування. *Здоров'я України*. 2018; 15-16 (436-437): 60-62.
5. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol*. 2011; 16 (4): 350-351.
6. Cuchel M., Raal F.J., Hegele R.A., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur. Heart J*. 2023 Jul 1; 44 (25): 2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.
7. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): executive summary. *Diabetologia*. 2024; 67 (11): 2375-2392. doi: 10.1007/s00125-024-06196-3.
8. Long M.T., Noureddin M., Lim J.K. AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review. *Gastroenterology*. 2022; 163 (3): 764-774.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.023.
9. Mao H., et al. Hepatoprotective effect of S-ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through farnesoid X receptor mechanism in rats. *J. Biomol. Res. Ther*. 2019; 8: 176. doi: 10.35248/2167-7956.19.8.176.
10. Mato J.M., Martinez-Chantar M.L., Shelly C.Lu. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann. Hepatol*. 2013; 12 (2): 183-189.
11. Stefan N., Yki-Järvinen H., Neuschwander-Tetri B.A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025; 13 (2): 134-148. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00318-8.
12. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (34): 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
13. Welty F.K. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol*. 2020; 31: 49-55.
14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®.
15. Барановський А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрал®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010; 1: 3-10.
16. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. *РМЖ*. 2010; 13.
17. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое обсервационное исследование. *Современная гастроэнтерология*. 2013; 5: 60-69.