

DOI: 10.26693/jmbs05.06.095

УДК: 616.36-003.825:616.12-008.331.1-008.9-085.244-078:57.083.3:57.083.6

Александрова Т. М., Бабак О. Я.

ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Харківський національний медичний університет, Україна

holenko.phd.knmu@gmail.com

Пошук ефективної терапевтичної стратегії для контролю процесу фіброгенезу, регресії гепатоцелюлярного пошкодження, зниження рівня прозапальних цитокінів та покращення метаболічних показників є важливим завданням в лікуванні пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки.

Метою роботи було обґрунтування доцільності застосування S-аденозилметіоніну (адеметіоніну) для зниження стадії фіброзу у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки шляхом динамічної оцінки вмісту пентраксину-3 та метаболічних показників.

На 61-й день від початку використання адеметіоніну була встановлена тенденція до зменшення кількості пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки в стадії фіброзу печінки F1 і F2 і збільшення в стадії F0. Крім того, було досягнуто достовірне зниження показників системного запалення (пентраксин-3, С-реактивний білок) ($p < 0,05$). Також у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки була досягнута статистично значуща ($p < 0,05$) позитивна динаміка показників цитолізу гепатоцитів (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, γ -глутамінтранспептідаза) у порівнянні з показниками до лікування і з контрольною групою ($p < 0,05$), а також ліпідного профілю (загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди дуже низької щільності та ліпопротеїди високої щільності) ($p < 0,05$).

Проведене дослідження продемонструвало, що застосування адеметіоніну у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою сприяло регресії стадії фіброзу печінки, достовірному зниженню рівня пентраксину-3, С-реактивного білку та поліпшенню метаболічних показників. Призначення адеметіоніну є доцільним методом лікування пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки в якості патогенетичного лікарського засобу з вираженим антифібротичним, протизапальним та цитопротекторним ефектом.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз печінки, адеметіонін, пентраксин-3.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національ-

ного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності», № державної реєстрації 0118U000937.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює широкий діапазон патологічних станів, пов'язаних з надмірним накопиченням жирових включень в печінці, який варіюється від доброякісного жирового гепатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що приводить до формування фіброзу печінки (ФП), цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). За останніми даними, НАЖХП є найпоширенішим захворюванням печінки в світі, вражаючи до 24% загальної світової популяції [1].

Прогноз розвитку НАЖХП багато в чому залежить від гістологічної стадії захворювання [2]. Так, результати численних клінічних досліджень повідомляють, що прогресування НАЖХП від стадії жирового гепатозу до фіброгенезу і розвитку цирозу печінки займає в середньому від 11,5 до 16,7 років [3, 4].

У довгостроковому багатокогортному дослідженні Mattias Ekstedt та співавт. (Швеція, 2006) у 129 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженої гістологічно, за період спостереження (13,7 року) прогресування фіброзу печінки відбулося у 41% пацієнтів, а розвиток ГЦК – у 5,4% пацієнтів [5].

У дослідженні, проведеному Adams L.A. і співавт. (США, 2005) повідомляється, що у 103 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженої біопсією, стадія фіброзу печінки прогресувала у 37%, а рівень летальності, внаслідок розвитку цирозу печінки, склав 13% [6].

У даний час для лікування НАЖХП рекомендовано зниження маси тіла, переважно за рахунок дієтичних рекомендацій і помірних аеробних фізичних навантажень [7], тоді як розвиток фіброзу печінки вимагає медикаментозної корекції [8]. Основне завдання сучасної гепатології полягає в пошуку ефективної терапевтичної стратегії для контролю процесу фіброгенезу і регресії гепатоцелюлярного пошкодження, враховуючи, що фіброгенез має оборотний характер [9].

Одним з таких препаратів є адеметіонін. Результати численних клінічних досліджень демон-

струють його ефективність в лікуванні ряду хронічних захворювань печінки [10, 11].

Адеметонін (S-аденозилметіонін, SAdMe) є універсальним біологічним кофактором, необхідним для більшості реакцій метилювання нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, гістонів, біогенних амінів і білків [12].

SAdMe в організмі людини синтезується з L-метіоніну за допомогою двоступеневої реакції перенесення аденозильної частини АТФ, каталізатором якої являється печінковий фермент метіонін-аденозилтрансфераза (MAT) [13].

Численні дослідження повідомляють, що порушення метаболізму метіоніну, що приводить до дефіциту SAdMe, спостерігається у пацієнтів з НАЖХП в стадії фіброзу та ЦП [14], а також у пацієнтів з ГЦК. Порушення метаболізму адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП обґрунтовує доцільність екзогенної компенсації його дефіциту [15]. Існують дані, що довгострокова терапія препаратами SAdMe збільшує виживаність пацієнтів з фіброзом та цирозом печінки [16].

Метою роботи було обґрунтування доцільності застосування S-аденозилметіоніну (адеметіоніну) для зниження стадії фіброзу у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом динамічної оцінки вмісту пентраксину-3 та метаболічних показників.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 40 пацієнтів з НАЖХП на базі терапевтичного відділення Лозівського територіального медичного об'єднання (м. Лозова Харківської області), з яких 18 чоловіків (45%) і 22 жінки (55%); середній вік склав $(39,4 \pm 6,7)$ років. Контрольну групу склали 20 практично здорових суб'єктів (9 чоловіків і 11 жінок, середній вік - $(39 \pm 2,9)$ років). Досліджувані групи були порівнянні за статтю і віком. Вікові і статеві відмінності серед груп досліджуваних пацієнтів були статистично незначущими ($p < 0,05$).

Критеріями виключення з дослідження були: серологічно підтверджені інфекційні захворювання печінки, первинний біліарний цироз печінки, склерозуючий холангіт, відсутність застосування гепатотоксичних препаратів, та препаратів, які можуть підвищувати рівень пентраксину-3 в крові (аміодарон, дилтіазем, тамоксифен, глюкокортикоїди, статини) [17], не менше, ніж за 6 міс. до початку дослідження, вживання етанолу більше 30 г в день для чоловіків і 20 г в день для жінок, $IMT \geq 30$ kg/m^2 .

Діагноз НАЖХП був встановлений відповідно до критеріїв Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), а також за Клінічними практичними рекомендаціями з діагностики, лікування та ведення пацієнтів з НАЖХП [18].

Усім пацієнтам визначали клініко-лабораторні та біохімічні показники крові, в тому числі маркери порушення функції печінки аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамінтрансептідаза (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ). Ліпідний спектр оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом.

Рівень С-реактивного білку (СРБ) був визначений за допомогою фотометричного турбодіметричного методу за допомогою біохімічного аналізатора Beckman Coulter AU480 (США).

Рівень пентраксину-3 визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою набору Human Pentraxin-3 ELISA KIT виробництва фірми Multisciences (Lianke) Biotech Co. (Китай) за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100» (США). Залученим в дослідження пацієнтам була проведена транзиторна еластографія (ТЕ), неінвазивна методика, рекомендована в якості альтернативного методу дослідження біопсії печінки, що дозволяє швидко оцінити ступінь вираженості фіброзу печінки, в тому числі і в динаміці [19, 20].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка результатів була проведена за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Office Excel 2013» та «Statistica 13.1» на персональному комп'ютері з використанням непараметричних статистичних методів. Обчислювалися середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Оцінку достовірності відмінностей між групами при нормальному розподілі робили за допомогою *t-критерію Стьюдента*, у разі *ненормального розподілу за допомогою U-критерію Манна-Уїтні*. При порівнянні досліджуваних груп ймовірність помилки вважалася статистично значущою при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ТЕ та морфологічною шкалою METAVIR обстежені пацієнти були розділені на групи в залежності від стадії ФП, серед яких

кількість пацієнтів зі стадією фіброзу F0 склало 13 чоловік, зі стадією фіброзу F1 – 12 осіб і зі стадією фіброзу F2 – 15. Стадії фіброзу F3 і F4 у пацієнтів, залучених до дослідження, виявлені не були. Процентне співвідношення розподілу пацієнтів за стадіями ФП до лікування продемонструвало, що стадію F0 мали 32,5% пацієнтів, F1 – 30% і F2 – 37,5% обстежених пацієнтів (рис. 1).



Рис. 1. Загальна кількість пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії фіброзу печінки до лікування

Після застосування адеметіоніну, кількість пацієнтів в групі з фіброзом F2 і F1 мало тенденцію до зниження, а в групі з фіброзом F0 – до зростання (рис. 2). Так, в процентному співвідношенні розподіл за стадіями ФП після застосування адеметіоніну продемонстрував, що стадію F0 мали 48% пацієнтів, F1 – 22,5% і F2 – 29,5% обстежених пацієнтів.

Аналіз метаболічних показників у пацієнтів з НАЖХП в залежності від наявної стадії ФП до лікування (табл. 1) продемонстрував підвищення досліджуваних показників відповідно до підвищення стадії ФП. При порівнянні показників АСТ, АЛТ та ГГТ достовірно більш високі значення були продемонстровані в групах пацієнтів зі стадією ФП F2 і F3 в порівнянні зі стадією F0 ($p < 0,05$). Отримані результати рівня ЛФ, виявилися неспецифічними і достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

Також схожі результати були отримані при оцінці ліпідного профілю, де показники ЗХ та ЛПНЩ зростали відповідно до прогресуванням стадії ФП при порівнянні між групами з різними стадіями фіброзу ($p < 0,05$).

На 61 день з початку використання адеметіоніну спостерігалася позитивна динаміка метаболічних показників серед досліджуваних пацієнтів (табл. 2). Так, аналіз ферментативної функції печінки в групах пацієнтів з НАЖХП після лікування адеметіоніном продемонстрував достовірне зниження АСТ, АЛТ та ГГТ у відповідних



Рис. 2. Загальна кількість пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії фіброзу печінки після лікування

групах ($p < 0,05$). Проте, рівні ЛФ мали лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Також у пацієнтів з НАЖХП в процесі лікування адеметіоніном відзначена статистично значуща позитивна динаміка маркерів ліпідного профілю. Аналіз ліпідного профілю в групах пацієнтів з НАЖХП після лікування адеметіоніном продемонстрував достовірне зниження ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ ($p < 0,05$) та підвищення рівня ЛПВЩ у відповідних групах ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки рівня пентраксину-3 та СРБ (рис. 3) в залежності від ступеня ФП у пацієнтів з НАЖХП до лікування продемонстрував достовірне підвищення досліджуваних біомаркерів в разі прогресування стадії фіброзу. Так, у пацієнтів зі стадією ФП F0 рівень пентраксину-3 склав ($254,35 \pm 44,4$) пг/мл, в стадії F1 – ($421,9 \pm 31,46$) пг/мл, і в стадії F-2 – відповідно ($430,9 \pm 35,86$) пг/мл. Рівень СРБ склав відповідно: ($3,8 \pm 3,1$) мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F0, ($4,1 \pm 2,9$) мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F1 та ($4,5 \pm 2,3$) мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F2.

Терапевтичний ефект застосування адеметіоніну продемонстрував достовірне зниження рів-

Таблиця 1 – Аналіз метаболічних показників у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП до лікування

Показники	Групи пацієнтів	Пацієнти зі стадією ФП F0 (n=13)	Пацієнти зі стадією ФП F1 (n=12)	Пацієнти зі стадією ФП F2 (n=15)	p*
АСТ, МО/л		43,1±10,2	51±11,4	53±12,8	<0,05
АЛТ, МО/л		65±21,3	87,2±12,3	103±10,5	<0,05
ГГТ, МО/л		60,7±21,6	67±10,6	75±16,2	<0,05
ЛФ, МО/л		158,8±34,3	169,5±23,5	173,2±20,8	>0,05
ЗХ, ммоль/л		5,0±0,8	5,8±0,9	6,2±0,5	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л		5,9±1,9	6,3±1,5	6,6±1,3	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л		0,7±0,7	0,8±0,4	0,8±0,7	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л		1,5±2,5	1,2±1,3	1,2±1,5	>0,05

Примітки*: АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ГГТ – γ -глутамінтранспептидаза; ЛФ – лужна фосфатаза; ЗХ – загальний холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ня пентраксину-3 та СРБ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП (рис. 4). Так, після застосування адеметіоніну, рівень пентраксину-3 у пацієнтів зі стадією ФП F0 зменшився до (115,6±35,4) пг/мл, в стадії F1 – до (138,5±33,42) пг/мл, і в стадії F-2 відповідно до – (158,3±30,36) пг/мл.

Отримані дані вказують, що рівень СРБ зменшився відповідно до 2,3±2,3 мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F0, до 3,2±2,4 мг/л – в групі пацієнтів зі стадією ФП F1 та до 3,5±2,1 мг/л – в групі пацієнтів зі стадією ФП F2.

У роботі, проведеній Silvia I. Mora та співавт. (2018 р.) повідомляється, що дефіцит адеметіоніну викликає стеатогепатит та фіброз печінки, і його компенсація шляхом додаткового призначення може зменшувати фібротичні зміни в печінці [21].

Дослідження Mazen Nouredin та співавт. (2015 р.) також продемонструвало, що призначення адеметіоніну є ефективним методом лікування пацієнтів з НАЖХП та неалкогольним стеатогепатитом. Повідомляється, що антифібротичний механізм дії адеметіоніну полягає у зменшенні вивільнення прозапальних цитокінів, корекції порушеного експорту ЛПДНЩ та покращення співвідношення фосфатидилхоліну-фосфатидилетаноламіну [22].

Висновки. У пацієнтів з НАЖХП результати застосування адеметіоніну демонструють участь даного препарату в регресії стадії фіброзу печінки, достовірному зниженні рівня пентраксину-3, СРБ й активності маркерних ферментів печінки, а також поліпшенні показників ліпідного профілю у сироватці крові.

Таким чином, призначення адеметіоніну як лікарського засобу з патогенетичним характером дії, що володіє вираженим антифібротичним, протизапальним та цитопротекторним ефектом, є доцільним та обґрунтованим для лікування пацієнтів з НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень. Організація подальших проспективних досліджень є

Таблиця 2 – Динаміка метаболічних показників у пацієнтів з НАЖХП залежності від стадії ФП після лікування

Показники	Групи пацієнтів	Пацієнти зі стадією ФП F0 (n=13)	Пацієнти зі стадією ФП F1 (n=12)	Пацієнти зі стадією ФП F2 (n=15)	p*
АСТ, МО/л		35,1±11,6	44±12,3	48±13,2	<0,05
АЛТ, МО/л		57±11,5	74,2±15,2	92±13,1	<0,05
ГГТ, МО/л		55,21±21,4	59±15,2	67±15,3	<0,05
ЛФ, МО/л		137,16±29,4	153,5±25,6	161,5±26,3	>0,05
ЗХ, ммоль/л		3,5,0±0,4	4,3±0,5	5,3±0,7	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л		4,5±1,3	5,1±1,7	5,5±1,4	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л		0,6±0,3	0,7±0,8	0,7±0,2	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л		1,9±2,2	1,6±1,5	1,5±1,8	>0,05

Примітки*: АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ГГТ – γ-глутамінтранспептидаза; ЛФ – лужна фосфатаза; ЗХ – загальний холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

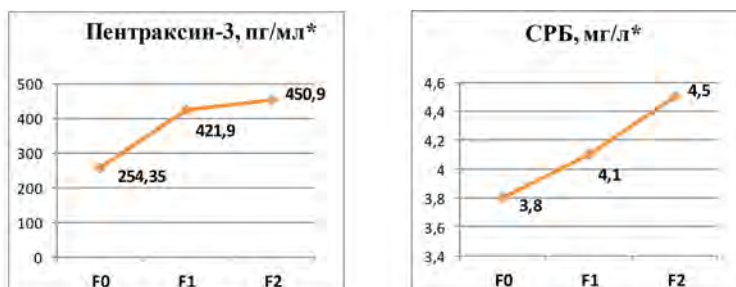


Рис. 3. Рівень пентраксину-3 та СРБ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП до лікування

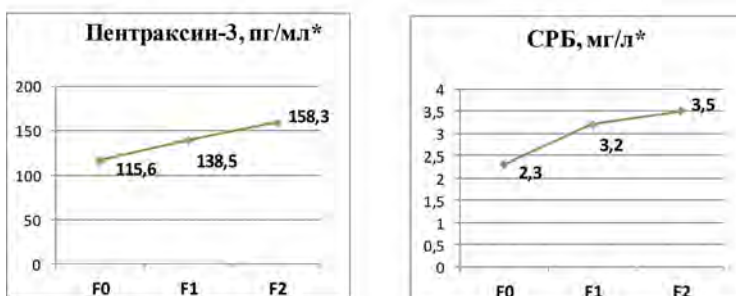


Рис. 4. Рівень пентраксину-3 та СРБ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП після лікування

необхідною для визначення причинно-наслідкового зв'язку між рівнем пентраксину-3 та виникненням фібротичних змін в печінці. Також, подальша кількісна оцінка пентраксину-3 може надати додаткову інформацію для прогнозування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з НАЖХП.

References

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan; 15(1): 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109

2. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019 Jan; 103(1): e1-e13. doi: 10.1097/TP.0000000000002480
3. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jan; 76(1): 99-128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0
4. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(10): 1236-43. doi: 10.1080/00365520903171284
5. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct; 44(4): 865-73. doi: 10.1002/hep.21327
6. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005 Jan; 42(1): 132-8. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012
7. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 14; 24(30): 3361-3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
8. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15; 100(12): 759-770. PMID: 31845776
9. Wiese S, Voiosu A, Hove JD, Danielsen KV, Voiosu T, Grønbaek H, et al. Fibrogenesis and inflammation contribute to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jul; 52(2): 340-350. doi: 10.1111/apt.15812
10. Lozano-Rosas MG, Chávez E, Velasco-Loyden G, Domínguez-López M, Martínez-Pérez L, Chagoya De Sánchez V. Diminished S-adenosylmethionine biosynthesis and its metabolism in a model of hepatocellular carcinoma is recuperated by an adenosine derivative. *Cancer Biol Ther*. 2020; 21(1): 81-94. doi: 10.1080/15384047.2019.1665954
11. Vergani L, Baldini F, Khalil M, Voci A, Putignano P, Miraglia N. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules*. 2020 Sep 15; 25(18): 4237. doi: 10.3390/molecules25184237
12. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. S-Adenosine Methionine (SAME) and Valproic Acid (VPA) as Epigenetic Modulators: Special Emphasis on their Interactions Affecting Nervous Tissue during Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2020 May 25; 21(10): 3721. doi: 10.3390/ijms21103721
13. Ouyang Y, Wu Q, Li J, Sun S, Sun S. S-adenosylmethionine: A metabolite critical to the regulation of autophagy. *Cell Prolif*. 2020 Nov; 53(11): e12891. doi: 10.1111/cpr.12891
14. Maria Del Bas J, Rodríguez B, Puiggròs F, Mariné S, Rodríguez MA, Moríña D, et al. Hepatic accumulation of S-adenosylmethionine in hamsters with non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome under selenium and vitamin E deficiency. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Feb 5; 133(3): 409-423. doi: 10.1042/CS20171039
15. Antoniv A, Antofiyshuk N, Danylyshina T, Trefanenko I, Shuper V. Clinical efficacy of s-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease i-ii stage. *Georgian Med News*. 2017 Dec; 273: 31-36. PMID: 29328026
16. Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O, Milkiewicz M, Krawczyk M, Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018 Sep; 27(3): 273-279. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
17. Morikawa S, Takabe W, Mataka C, Wada Y, Izumi A, Saito Y, et al. Global analysis of RNA expression profile in human vascular cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb*. 2004; 11: 62-72. doi: 10.5551/jat.11.62
18. 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
19. Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Apr; 26(2): 128-141. PMID: 31696690. PMCID: PMC7160347. doi: 10.3350/cmh.2019.0001n
20. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, et al; investigators of the LiverScreen Consortium. Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol*. 2019 Dec; 71(6): 1141-1151. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.019
21. Mora SI, García-Román J, Gómez-Ñañez I, García-Román R. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug; 30(8): 893-900. doi: 10.1097/MEG.0000000000001141
22. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015 Jun; 240(6): 809-20. doi: 10.1177/1535370215579161

УДК 616.36-003.825:616.12-008.331.1]-008.9-085.244-078:57.083.3:57.083.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ АДЕМЕТИОНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ, УРОВЕНЬ ПЕНТРАКСИНА-3 И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Александрова Т. Н., Бабак О. Я.

Резюме. Поиск эффективной терапевтической стратегии для контроля процесса фиброгенеза, регрессии гепатоцеллюлярного повреждения, снижение уровня провоспалительных цитокинов и улучшение метаболических показателей является важной задачей в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Целью работы было определение влияния S-аденозилметионина (адеметионина) на стадию фиброза печени, уровень пентраксина-3, C-реактивного белка и метаболических показателей у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. На 61-й день от начала использования адеметионина установлена тенденция к уменьшению количества пациентов с неалкогольной жировой болезнью на фоне гипертонической болезни в стадии фиброза печени F1 и F2, и увеличение в стадии F0. Также было достигнуто достоверное снижение показателей системного воспаления (пентраксин-3, C-реактивный белок) ($p < 0,05$). У пациентов с неалкогольной жировой болезнью на фоне гипертонической болезни была достигнута статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика показателей цитолиза гепатоцитов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутаминтранспептидаза) по сравнению с показателями до лечения и с контрольной группой ($p < 0,05$), а также липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности и липопротеиды высокой плотности) ($p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что применение адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью на фоне гипертонической болезни способствовало регрессии стадии фиброза печени, достоверному снижению уровня пентраксина-3, C-реактивного белка, и улучшению метаболических показателей. Назначение адеметионина является целесообразным методом лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в качестве патогенетического лекарственного средства с выраженным антифибротическим, противовоспалительным и цитопротекторным эффектом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, гипертоническая болезнь, адеметионин, пентраксин-3.

UDC 616.36-003.825:616.12-008.331.1]-008.9-085.244-078:57.083.3:57.083.6

Effects of Ademetionine on Liver Fibrosis, Level of Pentraxin-3 and Metabolic Indicators in Patients with Comorbid Course of Non-alcoholic Liver Disease and Arterial Hypertension

Alexandrova T. N., Babak O. Ya.

Abstract. Nonalcoholic fatty liver disease is the most common liver disease in the world, showing a variety of histopathological findings ranging from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have the potential to develop fibrosis and cirrhosis leading to portal hypertension, liver decompensation, and even hepatocellular carcinoma.

Nonalcoholic fatty liver disease can be differentiated from simple steatosis by liver biopsy and is diagnosed when all of the following three criteria are met: macrovesicular fatty change of hepatocytes, inflammatory cell infiltration, and ballooning degeneration of hepatocytes. Lipid accumulation in hepatocytes can lead to inflammation within them. Accordingly, significant fibrosis can cause cirrhosis over a period of 10-20 years, but the pathophysiology is not well understood yet.

However, liver biopsy is invasive, has drawbacks such as sampling error and cost, and it is not applicable for all patients. Also, there was a greater interest in science and practical medicine in the use of non-invasive methods for diagnosing the stages of nonalcoholic fatty liver disease. Primed on clinical and scientific data, non-invasive markers of liver fibrosis have to be highly sensitive and specific in identifying the early stages of liver fibrosis.

The purpose of the work was to determine the effect of S-adenosylmethionine (ademetionine) on the stage of liver fibrosis, the level of pentraxin-3, C-reactive protein and metabolic parameters in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension.

Results and discussion. On the 61st day from the start of ademetionine use, there was a tendency to a decrease in the number of patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension in the stage of liver fibrosis F1 and F2 and an increase in the F0 stage. In addition, a

significant decrease in the indicators of systemic inflammation (pentraxin-3, C-reactive protein) was achieved ($p < 0.05$). The patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension also had a statistically significant ($p < 0.05$) positive dynamics of hepatocyte cytolysis indicators was achieved in comparison with those before treatment and with the control group ($p < 0.05$), as well as the lipid profile ($p < 0.05$).

Conclusion. The study showed that using ademetonine in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension promoted regression of the stage of liver fibrosis, a significant decrease in the level of pentraxin-3, C-reactive protein, and an improvement in metabolic parameters. Appointment of ademetonine is an expedient method of treating patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension as a pathogenetic medicine with a pronounced antifibrotic, anti-inflammatory and cytoprotective effect.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, arterial hypertension, ademetonine, pentraxin-3.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування