



О. С. Хухліна, А. А. Антонів, О. Є. Мандрик

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці

Вплив гліциризину в комбінації з гліцином і метіоніном на стан компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивність фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок

Мета — з'ясувати особливості біохімічних маркерів фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) у хворих на ожиріння I—II ступеня та хронічну хворобу нирок (ХХН) I—III стадії, встановити ефективність впливу «Гепаризину» на стан вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки та нирок.

Матеріали та методи. Обстежено 98 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I—II ступеня, в тому числі: 52 хворих на НАСГ без супровідної ХХН (1-ша група), 46 хворих на НАСГ із коморбідною ХХН I—III стадії (2-га група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Біопсію печінки виконано 32 хворим на НАСГ із супровідною ХХН I—III стадії, 28 хворим на НАСГ без ХХН. Хворі на НАСГ обох груп отримували «Гепаризин» (гліциризин 40 мг, гліцин 400 мг, L-цистеїну гідрохлорид 20 мг) («Валартін Фарма») шляхом внутрішньовенного введення 20 мл препарату протягом 10 діб з переходом на ентеральне по 2 таблетки «Гепаризину» (в 1 таблетці: гліциризину 25 мг, гліцину 25 мг, метіоніну 25 мг) 3 рази на добу протягом 80 діб. Хворі із коморбідним перебігом НАСГ, ожиріння та ХХН I—III стадії, крім «Гепаризину», отримували базисну терапію з приводу ХХН I—III стадії (хронічного пієлонефриту).

Результати. У разі НАСГ, що розвивається на тлі ожиріння та ХХН I—III стадії, виявлено фібротичні зміни в печінковій тканині, які за біохімічним індексом фіброзу перевищують такі у хворих на НАСГ без коморбідності з патологією нирок. У хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, істотно підвищений синтез колагену та глікозаміногліканів, що супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові, через істотну активізацію інгібіторів протеїназ (α_2 -МГ), істотний дисбаланс у системі метаболізму сполучної тканини. За умов коморбідності НАСГ із ХХН I—III стадії активізуються і синтез, і резорбція колагену, але процеси анаболізму переважають, попри компенсаторну активізацію колагенолізу, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків, фібронектину, глікозаміногліканів, фактора росту фібробластів і призводять до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій. Терапія «Гепаризином» протягом 3 міс сприяла досягненню балансу ана- та катаболізму колагену шляхом активізації колагенолізу, гальмування активності інгібіторів протеолізу та колагенолізу, секреції фактора росту фібробластів, гострофазових показників запалення, зниженню деградації фукоглікопротеїнів позаклітинного матриксу печінки і загалом — зниженню активізації компонентів сполучної тканини, доказом чого стало зниження індексу фіброзування печінки (за даними фібротесту) у 1,5—2,0 рази.

Висновки. Застосування «Гепаризину» протягом 3 міс сприяло досягненню балансу ана- та катаболізму колагену шляхом активізації колагенолізу, гальмування активності інгібіторів протеолізу та колагенолізу, секреції фактора росту фібробластів, гострофазових показників запалення, зниженню деградації фукоглікопротеїнів позаклітинного матриксу печінки і загалом — зниженню активізації компонентів сполучної тканини, доказом чого стало зниження індексу фіброзування печінки (за даними фібротесту).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, фіброз печінки, «Гепаризин».

Важливу роль у патогенезі прогресування захворювань печінки та нирок відіграє система компонентів сполучної тканини (СТ) позаклітинного матриксу (ПКМ) [3, 7]. Згідно з даними літератури, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в разі прогресування призводить до розвитку як ЦП, так і гепатоцелюлярної карциноми, захворюваність на які на тлі НАЖХП істотно перевищує показники у популяції. Численними є спроби науковців щодо пошуку нових вірогідних біохімічних маркерів інтенсивності фіброзотворення [9, 12], підвищення діагностичної цінності, чутливості та специфічності методів і розробка методів впливу з метою гальмування зазначених процесів.

Золотим стандартом діагностики фіброзу вважають прижиттєву біопсію печінки із морфологічним дослідженням біоптатів та оцінкою стадій фіброзу за однією із запропонованих шкал (R. Knodell, Ishak, V. J. Desmet, METAVIR, E. Brunt). Широко впроваджують у практику неінвазивні методи дослідження: фіброеластографію печінки, ультрасонографічну (УСГ) еластографію печінки за хвилею зсуву УСГ сигналу, а також біохімічний фібротест, запатентований T. Pounard. Попри високий рівень вивчення патоморфологічної картини та закономірностей прогресування фіброзу печінки при НАСГ на тлі ожиріння [9, 11], особливості фіброзотворення у печінковій тканині та його метаболічні передумови при НАСГ за коморбідності з хронічною хворобою нирок (ХХН) залежно від стадії вивчені недостатньо. Не вивчали й впливу гліциризину на процеси фіброзування та їхню регуляцію.

Мета дослідження: встановити особливості біохімічних маркерів фіброзу печінки при НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння I–II ступеня та ХХН I–III стадії, встановити ефективність впливу «Гепаризину» на стан вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки та нирок.

Матеріали та методи

Обстежено 98 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I–II ступеня, в тому числі: 52 хворих на НАСГ (1-ша група) без супровідної ХХН, 46 хворих на НАСГ із коморбідною ХХН I–III стадії (2-га група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Біопсію печінки виконано 32 хворим на НАСГ із супровідною ХХН I–III стадії, 28 хворим на НАСГ без ХХН. Хворі на НАСГ обох груп отримували «Гепаризин» (гліциризин — 40 мг, гліцин — 400 мг, L-цистеїну гідрохлорид — 20 мг) («Валартін

Фарма») шляхом внутрішньовенного введення 20 мл препарату протягом 10 діб з переходом на ентеральне вживання по 2 таблетки «Гепаризину» (в 1 таблетці: гліциризин — 25 мг, гліцин — 25 мг, метіонін — 25 мг) 3 рази на добу протягом 80 діб. Хворі на НАСГ із коморбідним перебігом НАСГ, ожиріння та ХХН I–III ст., крім «Гепаризину», отримували базисну терапію ХХН I–III стадії з приводу хронічного пієлонефриту (курс антибактеріальних, уросептичних препаратів, канефрону). Обстеження проводили до лікування та на 90-ту добу лікування.

Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за С. С. Тетянець (1985) та білково-зв'язаного оксипроліну (БЗОП) — за М. С. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) — за О. Г. Архиповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ) — за допомогою наборів фірми Danush Ltd (м. Львів), церулоплазміну (ЦРП) — за методом Ревіна (1976), рівнем колагенолітичної активності плазми крові (КЛА): за інтенсивністю лізису азоколу; вмістом у крові фактора росту фіброblastів (ФРФ), а також за показниками сумарного фібротесту (T. Pounard) за методом імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента, Пірсона) на РС AMD Athlon 64 за допомогою комп'ютерних програм Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) і SPSS 10.0.5. Standart Version.

Результати та обговорення

Згідно з отриманими результатами, нульова стадія фіброзу (F0) була у 28,6 % хворих на НАСГ 1-ї групи, водночас у 42,8 % реєстрували вірогідні фібротичні зміни (F1) у печінковій тканині. Стадію F2 зареєстровано у 17,9 % хворих на НАСГ 1-ї групи, F3 — у 10,7 %. Отже, найчастіше спостерігали фібротичні зміни стадії F1.

У 9,4 % хворих на НАСГ 2-ї групи спостерігали стадію F0 фіброзу. Стадію F1 зареєстровано у 28,1 %, F2 — у 37,5 %, F3 — у 25,0 % хворих 2-ї групи. Стадії F4 не виявлено. Порівняльний аналіз розподілу хворих 2-ї групи за стадіями фіброзу при НАСГ показав максимальну частоту F2 та F3 (37,5 та 25,0 %) стадій. Це вказує на участь ХХН в індукції фіброзування печінкової тканини на тлі НАСГ і ожиріння.

З метою встановлення ймовірних чинників ризику прогресування фіброзу печінки та додаткових біохімічних маркерів інтенсивності фіброзувальних реакцій ми провели кореляційний аналіз між біохімічним індексом фіброзу (БІФ)

та маркерами основних біохімічних синдромів НАСГ. Встановлено наявність вірогідного прямого кореляційного зв'язку між БІФ та активністю АлАТ ($r=0,67$; $p<0,05$), ЛФ ($r=0,53$; $p<0,05$), вмістом у крові жовчних кислот ($r=0,51$; $p<0,05$). Це свідчить про те, що інтенсивність фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння, залежить від активності цитолітичного синдрому та холестерину. Із прогресуванням стадії фіброзу знижується детоксикаційна функція печінки із активністю аргінази ($r=-0,62$; $p<0,05$)).

Середній показник сумарного біохімічного фібротесту у хворих на НАСГ 1-ї групи перевищив показник у контрольній групі у 1,6 разу ($p<0,05$), 2-ї групи — у 2,6 разу ($p<0,05$), що збігається з даними морфологічного дослідження (таблиця).

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ, залежно від наявності коморбідної ХХН, вказує на вірогідне збільшення

вмісту в крові БЗОП у хворих 1-ї групи — 1,6 разу порівняно з контрольною групою ($p<0,05$), у хворих 2-ї групи — у 2,0 рази ($p<0,05$), що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену у цього контингенту хворих. Водночас вміст у крові ВОП (див. таблицю), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на НАСГ 1-ї групи був нижчим від показника у контрольній групі у 1,2 разу ($p<0,05$). Тобто у хворих на НАСГ спостерігається інтенсифікація процесів колагенотворення на тлі зниження процесів резорбції новоутвореного колагену. Водночас у хворих 2-ї групи вміст ВОП у крові перевищив такий у контрольній групі у 1,4 разу ($p<0,05$), що вказує на підвищення деградації колагену на тлі його підвищеного синтезу. Взаємозалежність зазначених змін підтверджує кореляційний зв'язок між вмістом у крові ВОП та α_2 -МГ ($r=0,51$; $p<0,05$), БЗОП та КЛА ($r=0,43$; $p<0,05$), ВОП та КЛА ($r=0,53$; $p<0,05$) у 2-й групі.

Таблиця. Біохімічні показники стану компонентів сполучної тканини у хворих на НАСГ, ожиріння І–ІІ ступеня та за коморбідності з ХХН І–ІІІ стадії у динаміці лікування «Гепаризином» ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	НАСГ		НАСГ з ХХН	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
FibroTest, у. о.	$0,18 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,02^*$	$0,20 \pm 0,01^{\&}$	$0,46 \pm 0,01^{**}$	$0,23 \pm 0,02^{\&}$
БЗОП, мкмоль/л	$41,48 \pm 3,72$	$64,72 \pm 2,38^*$	$43,25 \pm 3,23^{\&}$	$83,50 \pm 3,73^{**}$	$58,25 \pm 3,15^{*\&}$
ВОП, мкмоль/л	$12,39 \pm 0,34$	$10,31 \pm 0,50^*$	$12,76 \pm 0,38^{\&}$	$17,38 \pm 0,54^{**}$	$13,25 \pm 0,98^{\&}$
ГА, ммоль/л	$5,54 \pm 0,02$	$6,77 \pm 0,12^*$	$5,68 \pm 0,15^{\&}$	$8,52 \pm 0,27^{**}$	$6,13 \pm 0,23^{*\&}$
СК, ммоль/л	$1,92 \pm 0,02$	$2,42 \pm 0,03^*$	$2,03 \pm 0,01^{\&}$	$2,85 \pm 0,02^{**}$	$2,38 \pm 0,02^{*\&}$
ФНБ, мкмоль/л	$37,42 \pm 5,79$	$64,22 \pm 5,31^*$	$41,70 \pm 3,52^{\&}$	$92,56 \pm 3,12^{**}$	$67,15 \pm 4,27^{*\&}$
КЛА, у. о.	$0,84 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01^*$	$0,86 \pm 0,01^{\&}$	$0,93 \pm 0,01^{**}$	$1,25 \pm 0,01^{*\&}$
Церулоплазмін, ммоль/л	$12,63 \pm 0,12$	$17,86 \pm 0,52^*$	$12,75 \pm 0,61^{\&}$	$23,83 \pm 1,13^{**}$	$16,71 \pm 0,71^{*\&}$
Фібронектин, мкг/мл	$334,94 \pm 12,04$	$424,21 \pm 13,35^*$	$345,28 \pm 10,72^{*\&}$	$525,30 \pm 22,19^{**}$	$417,37 \pm 12,38^{*\&}$
α_2 -МГ, ммоль/л	$2,35 \pm 0,12$	$4,93 \pm 0,13^*$	$3,21 \pm 0,11^{*\&}$	$6,34 \pm 0,14^{**}$	$4,83 \pm 0,16^{*\&}$
ФРФ, нмоль/л	$17,92 \pm 1,07$	$36,13 \pm 2,52^*$	$21,25 \pm 1,37^{*\&}$	$53,23 \pm 2,29^{**}$	$31,63 \pm 2,13^{*\&}$

Примітка. Статистично значуща ($p<0,05$) різниця щодо показників: * контрольної групи; ** хворих на НАСГ; & до лікування.

Аналіз зміни вмісту в крові інших елементів ПКМ білкового походження, зокрема церулоплазміну, вказує на вірогідне його підвищення у хворих на стеатогепатит усіх груп ($p < 0,05$) із вірогідним переважанням у хворих на НАСГ 2-ї групи (у 1,9 разу порівняно з 1,4 разу в 1-й групі; $p < 0,05$). Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові церулоплазміну та жовчних кислот ($r = 0,67$; $p < 0,05$), рівнем церулоплазміну та активністю ЛФ ($r = 0,63$; $p < 0,05$). Зростання вмісту в крові гострофазових білків, що підтримують якість запалення і активізуються за умов холестазу, зокрема жовчаними кислотами, є одним із важливих чинників прогресування фіброзотворення в печінці.

Аналіз змін іншого важливого компонента ПКМ білкового походження — фібронектину, що належить до молекул клітинної адгезії, вказує на вірогідне зростання його вмісту в крові хворих на НАСГ із ХХН (у 1,6 разу; $p < 0,05$), водночас як у хворих на НАСГ — у 1,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з показником у контрольній групі.

Розлади балансу ана- та катаболізму колагену супроводжувалися істотним зростанням чинників їхньої регуляції та індукції, зокрема вмісту в крові фактора росту фібробластів (ФРФ) — виразніше у хворих на НАСГ і ХХН (зростання у 3,1 разу порівняно з 2,1 разу в 1-й групі; $p < 0,05$). Зазначене явище пояснює індукцію феномену «капіляризації синусоїдів» у хворих на НАСГ із активізацією перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто, перетворенням їх на міофібробластоподібні клітини із гіперпродукцією колагену в просторі Діссе, розвитком перичелюлярного, перисинусоїдального, централобулярного та інших видів фіброзу на тлі асептичного запалення навколо дистрофічно змінених (стеатоз) гепатоцитів, звуженням синусоїдів і формуванням прогресуючих розладів портального кровообігу. Отже, за коморбідності НАСГ, ожиріння із ХХН зазначені явища виразніші й швидше наростають порівняно з перебігом НАСГ лише на тлі ожиріння.

У хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові при НАСГ, що виник внаслідок активізації інгібіторів протеїназ (α_2 -МГ), істотного дисбалансу в системі метаболізму СТ. Це призводить до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій. За умов коморбідності НАСГ із ХХН I—III стадії

активізуються і синтез та резорбція колагену, але процеси анаболізму переважають, попри компенсаторну активізацію колагенолізу, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків, фібронектину, ГА, ФРФ та підвищеною деградацією фукоглікопротеїнів ПКМ.

Застосування «Гепаризину» засвідчило його вплив щодо істотної корекції порушень гомеостазу компонентів ПКМ. Так, середній показник фібротесту у хворих на НАСГ 1-ї групи після лікування знизився у 1,5 разу ($p < 0,05$), 2-ї групи — у 2,0 рази ($p < 0,05$). Вміст у крові БЗОП у хворих 1-ї групи знизився у 1,5 разу ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї групи — у 1,4 разу ($p < 0,05$), що свідчить про гальмування процесів анаболізму колагену під впливом препарату. Водночас вміст у крові ВОП хворих на НАСГ 1-ї групи зріс у 1,2 разу ($p < 0,05$) і досяг нормативного рівня. У хворих 2-ї групи вміст ВОП у крові знизився у 1,3 разу ($p < 0,05$) й теж нормалізувався. Зазначені показники досягли балансу завдяки вірогідному зростанню під впливом терапії показників КЛА крові у хворих 1-ї групи — у 1,2 разу ($p < 0,05$), 2-ї групи — у 1,3 разу порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$). Водночас вміст у крові α_2 -МГ після лікування знизився відповідно у 1,5 та 1,3 разу ($p < 0,05$). Вміст у крові церулоплазміну після лікування знизився в обох групах у 1,4 разу ($p < 0,05$), а фібронектину знизився відповідно у 1,2 та 1,3 разу ($p < 0,05$). Встановлено істотний вплив «Гепаризину» на вміст у крові ФРФ — зниження в обох групах після лікування у 1,7 разу ($p < 0,05$). Вміст СК у крові хворих після лікування знизився в 1,2 разу ($p < 0,05$) в обох групах, однак нормативних показників досяг лише у 1-й групі. Вміст ГА знизився відповідно у 1,2 та 1,4 разу ($p < 0,05$), інтенсивність деградації фукоглікопротеїнів знизилася ПКМ вірогідно в обох групах — відповідно у 1,6 та 1,4 разу ($p < 0,05$) із нормалізацією показника лише у хворих 1-ї групи. Таким чином, встановлено істотний коригуючий вплив «Гепаризину» на обмін СТ ПКМ печінки як за коморбідності з ХХН, так і без неї. Зокрема, терапія «Гепаризином» сприяла досягненню балансу ана- та катаболізму колагену шляхом активізації колагенолізу, гальмування активності інгібіторів протеолізу та колагенолізу, секреції фактора росту фібробластів, гострофазових показників запалення, зниженню деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки і загалом активності репаративних процесів з боку сполучної тканини, доказом чого стало зменшення індексу фіброзування печінки (за даними фібротесту) в межах 1,5–2,0 рази.

Висновки

При неалкогольному стеатогепатиті, що розвивається на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок I—III стадії виявлено фібротичні зміни у печінковій тканині, які за біохімічним індексом фіброзу перевищують такі у хворих на неалкогольний стеатогепатит без коморбідності з патологією нирок. При неалкогольному стеатогепатиті встановлено вияви переважно стадії фіброзу печінки F0—F1, при неалкогольному стеатогепатиті із супровідною хронічною хворобою нирок I—III стадії переважали стадії фіброзу печінкової тканини F1—F2.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові, істотної активізації інгібіторів протеїнази (α_2 -МГ), істотного дисбалансу в системі метаболізму сполучної тканини. За умов коморбідності неалкогольного стеатогепатиту із хронічною хворобою нирок I—III стадії активізуються і синтез, і резорбція колагену, але процеси анаболізму перева-

жають, попри компенсаторну активізацію колагенолізу, із істотною гіперпродукцією гострофазових білків, фібронектину, глікозаміногліканів, фактора росту фібробластів та підвищеною деградацією фукоглікопротеїнів позаклітинного матриксу і призводять до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

Терапія «Гепаризином» протягом 3 міс сприяла досягненню балансу ана- та катаболізму колагену шляхом активізації колагенолізу, гальмування активності інгібіторів протеолізу та колагенолізу, секреції фактора росту фібробластів, гострофазових показників запалення, зниження деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки і загалом активізації компонентів сполучної тканини, доказом чого стало зниження індексу фіброзування печінки (за даними фібротесту) в межах 1,5—2,0 рази.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямі є розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзотворення при неалкогольному стеатогепатиті на тлі ожиріння та супровідної ХХН I—III стадії.

Конфлікту інтересів немає.

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.Х., А.А., О.М.;
обстеження хворих, редагування тексту — А.А., О.М.;
опрацювання даних, написання тексту — О.Х., А.А.*

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 3 (71). — С. 103—109.
2. Хухліна О.С., Мандрик О.Є. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування. — Чернівці, 2014. — 204 с.
3. Baumgarten M., Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation // Am. Fam. Physician. — 2011. — Vol. 84, N 10. — P. 1138—1148.
4. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings // Hepatology. — 2011. — Vol. 53, N 3. — P. 810—820.
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — N 107. — P. 811—826.
6. Cohen E. et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age // J. Nephrol. — 2014. — Vol. 27, N 6. — P. 635—641.
7. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O. et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden // Lancet. — 2013. — N 382. — P. 158—169.
8. Festi D., Schiumerini R., Scafoli E., Colecchia A. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease — authors' reply // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 37, N 6. — P. 656—657.
9. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // Ann. Med. — 2011. — N 43. — P. 617—649.
10. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H. et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59, N 2. — P. 236—242.
11. Farrell G.C., Rooyen van D., Gan L., Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications // Gut Liver. — 2012. — Vol. 6, N 2. — P. 149—171.
12. Pagadala M.R., McCullough A.J. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. — 2012. — Vol. 16, N 3. — P. 487—504.
13. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59, N 4. — P. 859—871.
14. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis // Am. J. Roentgenol. — 2009. — Vol. 192, N 4. — P. 909—914.

O. S. Khukhlina, A. A. Antoniv, O. E. Mandrik

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Effects of glycyrrhizin in combination with glycine and methionine on the condition of extracellular matrix components and intensity of the liver fibrosis formation in patients with non-alcoholic steatohepatitis with comorbid chronic kidney disease

Objective — to investigate the peculiarities of the biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), obesity of I–II degree and chronic kidney disease (CKD) of I–III stage; to establish Heparhizine effects on the state of carbohydrate-protein components of the connective tissue of the extracellular matrix of the liver and kidneys.

Materials and methods. The study involved 98 patients with NASH against the background of I–II degree obesity, from them 52 NASH patients without accompanying CKD (1st group), and 46 patients with NASH and comorbid CKD of I–III stage (2nd group). The control group consisted of 20 age- and sex-matched practically healthy persons (PHPs). NASH patients on both groups received Heparhizine treatment (glycyrrhizin 40 mg, glycine 400 mg, L-cysteine hydrochloride 20 mg) (Valartin Pharma) by intravenous administration of 20 ml of the drug for 10 days followed by enteral administration of 2 tablets of Heparhizine (1 tablet: glycyrrhizin 25 mg, glycine — 25 mg, methionine — 25 mg) 3 times a day for 80 days. NASH patients with obesity and chronic kidney disease of the I–III stage, in addition to Heparhizine received the basic therapy for I–III stage CKD (chronic pyelonephritis).

Results. In patients with non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity and I–III stage CKD, the presence of fibrotic changes in the liver tissue has been established, which according to the biochemical index of fibrosis, exceeds those in patients with non-alcoholic steatohepatitis without comorbidity. In patients NASH patients with obesity, the significant increase in the synthesis of collagen and glycosaminoglycans was revealed, which was accompanied with an ineffective resorption of newly formed collagen due to inhibition of the collagenolytic activity of blood plasma, due to significant activation of proteinase inhibitors (α_2 -MG) and significant imbalance in the system of connective tissue metabolism. Under the conditions of the comorbidity of non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease I–III stage, collagen synthesis and resorption are activated, but the anabolism processes predominate, in spite of the compensatory activation of collagenolysis, a substantial hyperproduction of actinic-phase proteins, fibronectin, glycosaminoglycans, fibroblast growth factor and lead to progressive fibrosis of the liver and disturbance of its functions. Heparhizine therapy during 3 months contributed to the achievement of the collagen ana- and catabolism balance by means of collagenolysis activation, depression of activation of inhibitors of proteolysis, reduction in the secretion of fibroblast growth factor and increased levels of inflammatory markers, as well as degradation of the liver fucoglycoproteins. Altogether, the above mentioned factors resulted in the reduction of liver fibrosis index in 1.5–2.0 times (as per fibro test data).

Conclusions. The used of *Heparhizine* during 3 months contributed to the achievement of the collagen ana- and catabolism balance by means of collagenolysis activation, depression of activation of inhibitors of proteolysis, reduction in the secretion of fibroblast growth factor and increased levels of inflammatory markers, as well as degradation of the liver fucoglycoproteins. Altogether, the above mentioned factors resulted in the reduction of liver fibrosis index (as per fibro test data).

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, liver fibrosis, *Heparhizine*.

Контактна інформація

Антонів Альона Андріївна, к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 17 жовтня 2017 р.

ГЕПАРИЗИН®

Надійна профілактика фатальних ускладнень хронічних дифузних захворювань печінки

- цирозу
- гепатоцелюлярної карциноми



Скорочена інформація про медичне застосування

ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZINE®) розчин для ін'єкцій в ампулах №10

Склад: діючі речовини: 1 ампула містить: моноамонію гліциризинату еквівалентно гліциризину 40 мг, гліцину 400 мг, L-цистеїну гідрохлориду 20 мг;

Показання. Поліпшення порушеної функції печінки при хронічних захворюваннях печінки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу. Препарат протипоказаний хворим з альдостеронізмом, міопатією або гіпокаліємією (існує ймовірність загострення гіпокаліємії, гіпертонії).

Спосіб застосування та дози. 40-60 мл препарату вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції або інфузії один раз на день. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 100 мл.

Побічні реакції. Анафілактичні реакції.
Псевдоальдостеронізм (частота невідома).

Упаковка. По 20 мл розчину для ін'єкцій в ампулі, по 10 ампул у картонній паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Код АТХ A05B A.

Р.п. UA/15589/01/01

ГЕПАРИЗИН® (HEPARHIZINE®) капсули №40

Склад: 1 капсула містить: основні речовини: гліциризин – 25 мг; гліцин – 25 мг; метіонін – 25 мг;

Рекомендації щодо застосування:

- покращення функціонального стану печінки та профілактики ускладнень при хронічних гепатитах, у т.ч. вірусного походження;
- ефективного антивірусного захисту від проникнення вірусів;
- підвищення розумової працездатності;
- поліпшення функціонального стану шкіри та створення оптимальних умов функціонування організму при дерматиті та екземі.

Не є лікарським засобом.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі, дітям віком від 3 років і старше – по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі; запивати питною водою.

Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, гострі вірусні гепатити, артеріальна гіпертензія, вагітність та період лактації.

Виробник ампул та капсул. ТОВ «Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.»/Beijing Kavin Technology Share-Holding Co., Ltd.

За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «Валартін Фарма» м. Київ, вул. Котельникова 1, оф.96

Інформація призначена для медичних закладів та лікарів для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація не є рекламою для споживачів. □