



А. Э. Дорофеев<sup>1</sup>, Н. Н. Руденко<sup>2</sup>, С. М. Ткач<sup>3</sup>, Ю. З. Дыня<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>3</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины, Киев

## Комплексная терапия неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста

**Цель** — изучить влияние применения в течение 3 мес комбинированного цитопротектора «L-Бетаргин» на показатели липидного и углеводного обмена, биохимические маркеры повреждения печени, степень ее стеатоза и фиброза у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне метаболического синдрома в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и после его коррекции пробиотиком «Спазмолак».

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 60 больных с неалкогольным стеатогепатитом, развивавшимся на фоне метаболического синдрома. Диагноз стеатогепатита устанавливали по данным мультимодального сонографического исследования печени (эхография, доплерография, сдвиговолновая эластография и стеатометрия печени). Степень стеатоза (S1-S3) определяли по коэффициенту затухания ультразвуковой волны, степень фиброза (F1-F4) — по средней жесткости паренхимы. Наличие метаболического синдрома устанавливали с использованием общепринятых критериев диагностики, диагноз СИБР — с помощью H<sub>2</sub>-лактолозного водородного теста. У всех больных оценивали абдоминальные симптомы (диспепсия, боль, вздутие живота, частота стула). Определяли содержание трансаминаз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, билирубина и его фракций, HbA1c, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Больных рандомизировали на две сопоставимые группы. В первой группе 30 лиц на протяжении 3 мес принимали «L-Бетаргин» по 1 стику 3 раза в сутки, во второй — 30 пациентов принимали силимарин по 45 мг 3 раза в сутки. Через 4 нед после начала лечения проводили контроль СИБР, биохимических показателей и мультимодальную сонографию печени с оценкой степени стеатоза и фиброза. При сохранении СИБР к лечению добавляли пробиотик «Спазмолак» по 1 капсуле в сутки на протяжении 4 нед. Через 12 нед после начала лечения повторно оценивали клинические, биохимические и сонографические показатели и СИБР.

**Результаты.** Применение «L-Бетаргина» при НАЖБП на протяжении 12 нед по 1 стику 3 раза в сутки способствовало статистически значимому подавлению цитолиза, уменьшению степени стеатоза печени, улучшению показателей липидного обмена и скорости портального кровотока, снижению риска развития или прогрессирования атеросклероза, кардиоваскулярных заболеваний и инсулинорезистентности.

**Выводы.** «L-Бетаргин» за счет комбинированного состава, сочетания механизмов действия и нормализации метаболических нарушений способствует устранению астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и улучшению качества их жизни. Применение пробиотика «Спазмолак» в течение 4 нед почти вдвое уменьшило СИБР, что сопровождалось статистически значимым уменьшением выраженности абдоминальной боли, вздутия живота и диареи. Использование «L-Бетаргина» увеличивает эффективность эрадикации СИБР.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, синдром избыточного бактериального роста, лечение.

В настоящее время в мире среди заболеваний печени первое место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Ее распространенность варьирует от 13,5 % в странах Африки до 31,8 % на Ближнем Востоке и в среднем составляет 25 % в мировой популяции [6]. НАЖБП может быть представлена стеатозом печени (накопление в гепатоцитах более 5 % жира), стеатогепатитом (НАСГ) (присоединение воспаления) и у многих пациентов приводит к развитию цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Считается, что 10–12 % случаев ГЦК в западных странах связаны с НАЖБП, причем у 40–48 % пациентов она развивается без предшествующего цирроза печени [24]. Чем же объясняется такое увеличение случаев НАЖБП? Это связано с мировой эпидемией ожирения и сопутствующим метаболическим синдромом [26]. Так, по данным ВОЗ, в Европе треть детей имеют избыточную массу тела или ожирение. В европейских странах 30–70 % взрослых имеют избыточную массу тела, а 10–30 % страдают ожирением. В Украине более 60 % взрослого населения имеют избыточную массу тела либо ожирение. У таких лиц повышен риск смерти не только от ГЦК, но и от других видов рака, а также сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение НАЖБП может предотвратить развитие таких осложнений, как цирроз печени и ГЦК, а также снизить летальность. К сожалению, в настоящее время практически отсутствуют эффективные методы лечения уже развившихся осложнений НАЖБП, поэтому основное внимание уделяют лечению стеатоза и стеатогепатита [26]. У больных с ожирением эффективны такие способы нормализации массы тела, как средиземноморская диета и физические нагрузки, а медикаментозная терапия менее эффективна и также направлена на нормализацию массы тела. При отсутствии эффекта от других лечебных мероприятий применяют бариатрическую хирургию [15]. Перспективно воздействие на состав кишечной микробиоты с целью лечения ожирения, метаболического синдрома и НАЖБП [10]. Официально рекомендованная медикаментозная терапия НАЖБП в настоящее время ограничивается применением пиоглитазона и витамина Е. Ряд препаратов проходят II–III фазу рандомизированных клинических исследований (РКИ) [14]. Согласно метаанализу более 100 РКИ, несколько десятков препаратов с разным механизмом действия, которые применяли для лечения НАЖБП, показали положительный эффект, однако рекомендуется более углубленное

изучение медикаментозного лечения с учетом его воздействия на патогенез заболевания [20].

При НАЖБП особое место занимают препараты, содержащие аминокислоты, участвующие в печеночном метаболизме жиров и обладающие способностью предотвращать накопление липидов в гепатоцитах. К таким аминокислотам относятся триметильное производное глицина — бетаин, аргинин и карнитин. Известно, что бетаин, благодаря наличию метильных групп, может заменять S-аденозилметионин в реакциях трансметилирования с образованием эндогенного карнитина и фосфатидилхолина из нейтрального жира, а фосфатидилхолин важен в стабилизации клеточных мембран гепатоцитов в условиях нормы и патологии [22]. Бетаин также способствует синтезу и активации фермента ацил-КоА-трансферазы, которая обеспечивает работу «карнитинового челнока» — связывание и отдачу жирных кислот (ЖК) в митохондриях. Это способствует активации β-окисления жиров и утилизации нейтрального жира гепатоцитов при стеатозе. Не менее важна роль бетаина в снижении уровня гомоцистеина — одного из значимых факторов повреждения сосудистой стенки. Риск атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП составляет 19,8 % против 8,2 % у лиц без НАЖБП, по данным метаанализа 15 исследований с участием 25 тыс. лиц. Предполагают, что стеатоз печени связан с ранним атеросклерозом, но не с клинически значимыми формами сердечно-сосудистых заболеваний в отличие от фиброза печени.

Во многочисленных экспериментальных работах показано регулирующее воздействие бетаина на экспрессию генов, регулирующих накопление и оксидацию липидов в гепатоцитах. Также отмечается протективное действие бетаина при алкогольном повреждении печени, в связи с чем даже предложено добавлять его в алкогольные напитки [8].

Как упомянуто выше, важное значение в развитии НАЖБП имеет изменение кишечного микробиома. В настоящее время показано положительное влияние бетаина на кишечную флору [23]. Механизм такого воздействия может быть связан с его ингибирующим влиянием на экспрессию провоспалительного каскада HMGB1/TLR4 [27]. В клинических исследованиях установлена обратно пропорциональная зависимость между уровнем бетаина в крови и выраженностью стеатогепатита, степенью воспаления в печени, баллонной дегенерации и фиброза. Также установлена связь развития заболевания с однонуклеотидным полиморфизмом генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие бетаин [19].

Не менее важна роль аргинина в предотвращении повреждения печени при НАЖБП. Как известно, аргинин является основным субстратом для синтеза оксида азота (NO) — одного из регуляторов эндотелиальной функции — вазодилатации, а также воспаления и ангиогенеза. Показано, что у больных с НАЖБП по мере прогрессирования заболевания усиливается эндотелиальная дисфункция [7]. Одной из причин таких изменений может быть дисбиоз кишечника, приводящий к нарушению кишечного метаболизма аргинина, а также изменение активности ферментов, ответственных за метаболизм аргинина [12, 13]. Известно, что торможение синтеза NO приводит к ускорению развития НАЖБП [18]. Как показано нами ранее, применение аргинина и бетаина способствует улучшению портального кровотока и снижению перегрузки в системе воротной вены у больных с циррозом печени за счет увеличения синтеза NO и улучшения функции эндотелия [2]. Также аргинин способен в несколько раз усилить обезвреживание аммиака путем активизации цикла мочевинообразования, выполняет дезинтоксикационную функцию, восполняет энергодефицит путем синтеза АТФ в цикле Кребса, устраняет астенический синдром, участвует в биосинтезе белка и восстанавливает нарушенную белково-синтетическую функцию печени.

В большом количестве экспериментальных работ показано протективное влияние аргинина на развитие НАЖБП [3, 17]. В клиническом исследовании продемонстрировано снижение уровня NO и связанного с ним кровотока в воротной вене у больных с НАЖБП, а также улучшение данных показателей на фоне применения комбинации аргинин/бетаин. Выявлено также уменьшение содержания биохимических маркеров фиброза печени на фоне применения «Бетаргина» [1].

Карнитин — условно незаменимая аминокислота, витаминоподобное вещество. Биологически активным действием обладает только L-карнитин, который активизирует распад жиров, стимулирует окисление жирных кислот, способствует уменьшению объема жировой ткани печени. Развитие НАЖБП связывают с карнитиновой недостаточностью, что также связано с дисфункцией митохондрий. У пациентов с НАЖБП карнитин увеличивает число копий митохондриальной ДНК в периферической крови, что способствует уменьшению НАЖБП. За счет выраженного нейропротекторного действия карнитин может защищать клетки мозга при алкогольной интоксикации.

Как видно из приведенных данных, комбинированное применение бетаина, аргинина и карнитина может быть достаточно эффективным методом лечения НАЖБП, однако изменение состава кишечной микробиоты может снизить успех лечения. Как показано нами ранее, наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке характерно для отечественной популяции больных НАЖБП, а устранение избыточного роста способствует положительной динамике заболевания [21].

Цель исследования — изучить влияние 3-месячного применения комбинированного цитопротектора «L-Бетаргин» на показатели липидного и углеводного обмена, биохимические маркеры повреждения печени, степень ее стеатоза и фиброза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста и после его коррекции пробиотиком «Спазмолак».

### Материалы и методы

Исследование носило характер многоцентрового, открытого, сравнительного и проведено на базе кафедры терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика и Научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей (Киев).

Под нашим наблюдением находились 60 больных с НАСГ, развивавшимся на фоне метаболического синдрома. Диагноз стеатогепатита устанавливали по результатам мультимодального сонографического исследования печени, включавшего обычную эхографию, доплерографию, сдвиговолновую эластографию и стеатометрию печени, проведенную на аппарате Soneus P7 (Ultrasign). Определяли степень стеатоза и фиброза печени, гепатомегалию, цитолитический синдром (превышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) относительно содержания аспаратаминотрансферазы (АСТ)). Критерием исключения больных из исследования было обнаружение маркеров вирусных (В, С, D) и аутоиммунных гепатитов, а также (анамнестически) злоупотребление алкоголем и прием гепатотоксических препаратов.

Степень стеатоза (S1–S3) определяли по коэффициенту затухания (КЗ) ультразвуковой волны САР, степень фиброза (F1–F4) — по средней жесткости паренхимы (СЖП) SWEI [5, 11, 25].

Наличие метаболического синдрома определяли согласно общепринятым критериям диагностики: увеличение окружности талии (> 80 см

у женщин и >84 см у мужчин европеоидной расы), а также не менее двух дополнительных критериев: повышение артериального давления (АД) >130/85 мм рт. ст., увеличение содержания триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л и глюкозы в плазме крови натощак >5,6 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин или прием гипотензивных, сахароснижающих, гиполипидемических препаратов [4, 9]. Диагноз СИБР устанавливали с помощью H<sub>2</sub>-лактолозного водородного теста (микро-H<sub>2</sub>-метр компании Micromedical, Великобритания).

У всех больных оценивали абдоминальные симптомы: диспепсия, боли (по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), вздутие живота, частота стула.

Биохимическими методами определяли содержание трансаминаз,  $\gamma$ -глутамилтранспепти-

дазы (ГТТП), билирубина и его фракций, HbA<sub>1c</sub>, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), ТГ.

Больные были рандомизированы на две сопоставимые группы (табл. 1). Первая группа (n=30) на протяжении 3 мес принимали «L-Бетаргин» («Альпифлор», Италия) по 1 стике (10 мл перорального раствора, содержащего 300 мг L-карнитина, 1 г аргинина и 1 г бетаина) 3 раза в сутки, вторая группа (n=30) — силимарин по 45 мг 3 раза в сутки.

Через 4 нед после начала лечения проводили контроль СИБР, биохимических показателей и мультимодальную сонографию печени с оценкой степени стеатоза и фиброза. При сохранении СИБР к лечению добавляли пробиотик «Спазмолак» (*Lactobacillus plantarum* 299v) по 1 капсуле в сутки на протяжении 4 нед. Через 12 нед после начала лечения оценивали клинические, биохимические и сонографические показатели и СИБР.

## Результаты

До лечения у всех пациентов отмечено абдоминальное ожирение, повышение АД, нарушение липидного и углеводного обмена (см. табл. 1). Также у них обнаруживались признаки стеатогепатита — гепатомегалия, умеренное снижение скорости портального кровотока, стеатоз (в среднем S2), фиброз (F1–F2) и цитолитический синдром с умеренным повышением, преимущественно АЛТ. Более чем у 80 % больных обнаружен СИБР. У пациентов отмечены умеренно выраженные абдоминальные боли, вздутие живота и тенденция к неоформленному стулу (у 40 % в первой группе и 43 % — во второй периодически отмечался стул 6–7-го типа по Бристольской шкале).

Через 4 нед после начала лечения у больных первой группы зафиксировано снижение уровня АЛТ и АСТ на 23 и 14 % соответственно, а также повышение максимальной скорости кровотока в воротной вене на 12 %. У 3 больных наблюдали эрадикацию СИБР. Во второй группе отмечено снижение АЛТ на 10 %, АСТ — на 7 %. Динамика других показателей в обеих группах отсутствовала. Всем больным с СИБР (22 в первой и 24 во второй группе) был назначен «Спазмолак» по 1 капсуле в сутки на протяжении 4 нед.

Через 12 нед от начала исследования (табл. 2) в первой группе больных отмечено статистически значимое (p=0,007) снижение уровня АЛТ на 57 % от исходного, более чем двукратное уменьшение интенсивности абдоминальной боли по ВАШ и выраженности стеатоза печени

Таблица 1. Характеристика групп больных

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, годы	47,1 ± 3,3	44,6 ± 3,2
Мужчины	14	12
Женщины	16	18
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,4 ± 2,8	29,8 ± 2,9
Окружность талии, см	Мужчины	89,7 ± 3,9
	Женщины	87,2 ± 4,0
АД, мм рт. ст.	Систолическое	148,4 ± 7,1
	Диастолическое	92,7 ± 5,3
Абдоминальная боль, см	4,7 ± 1,1	4,2 ± 1,3
КЗ, дБ/см	2,79 ± 0,21	2,67 ± 0,24
СЖП, кПа	7,35 ± 0,25	7,21 ± 0,24
HbA <sub>1c</sub> , %	7,1 ± 1,9	6,8 ± 1,7
АЛТ, ЕД/л	76,4 ± 7,7	72,8 ± 8,1
АСТ, ЕД/л	52,5 ± 6,4	54,7 ± 6,7
Билирубин общий, ммоль/л	15,66 ± 1,15	18,27 ± 1,53
Билирубин прямой, ммоль/л	3,94 ± 0,29	3,08 ± 0,38
Холестерин, ммоль/л	6,52 ± 0,75	6,77 ± 0,69
ТГ, ммоль/л	3,17 ± 0,40	3,23 ± 0,39
ЛПВП, ммоль/л	Мужчины	0,79 ± 0,05
	Женщины	0,98 ± 0,07
СИБР, %	83	80

(КЗ снизился на 19%), однако эти изменения не достигли статистически значимого значения ( $p = 0,06$  и  $0,056$  соответственно). Зафиксировано значительное уменьшение вздутия живота, а стул 6–7-го типа отмечен только у 20% больных. Максимальная скорость портального кровотока повысилась на 23%. Отмечено снижение индекса массы тела (ИМТ), АД, HbA1c, билирубина, ГГТП и показателей липидограммы, однако эти изменения были менее существенны. Выраженность фиброза печени имела тенденцию к уменьшению, однако степень была недостоверной. СИБР обнаружен у 11 больных, то есть степень снижения частоты его выявления повысилась на 53%.

У пациентов второй группы отмечено статистически значимое снижение уровня АЛТ на 21% ( $p = 0,05$ ). В меньшей степени, чем в первой группе, уменьшилась выраженность абдоминальных болей (на 33%), уровень АД (на 2,5 и 5,3 мм рт. ст. соответственно), величина ИМТ и стеатоза (КЗ снизился на 6%). Все изменения статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Отмечено значительное уменьшение вздутия живота и частоты появления неоформленного стула. Портальный кровоток, степень фиброза, показатели углеводного и липидного обменов, содержание билирубина не претерпели существенных изменений. СИБР сохранялся у 15 больных этой группы, то есть степень снижения частоты его выявления составила 41%.

Проанализирована динамика показателей в зависимости от достижения эрадикации СИБР.

Так, в первой группе пациентов при отсутствии СИБР выявлено статистически значимое ( $p = 0,045$ ) уменьшение выраженности абдоминальной боли до 1,5 балла, тогда как при его сохранении она составила 3,1 балла. При отсутствии СИБР КЗ статистически значимо ( $p = 0,008$ ) снизился и составил 2,01 дБ/см, а при наличии СИБР – 2,33 дБ/см. В этой группе отмечено более существенное снижение АД, уровня холестерина и ТГ, хотя различия не достигли статистически значимого значения ( $p > 0,05$ ). Во второй группе при отсутствии СИБР отмечено статистически значимое уменьшение абдоминальной боли ( $p = 0,05$ ), более выраженное снижение степени стеатоза и уровня ТГ, однако изменение двух последних показателей было статистически незначимым ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Как видно из полученных нами данных, 12-недельное применение цитопротектора «L-Бетаргина» способствовало почти полному устранению цитолитического синдрома и снижению выраженности стеатоза печени до стадии S1 благодаря нормализации массы тела, уровня триглицеридов в крови и успешности эрадикации СИБР. Изменение микробиома кишечника у больных с НАЖБП, с одной стороны, изменяет метаболизм липидов, а с другой – уменьшает эффективность положительного влияния аминокислот на накопление липидов в гепатоцитах [10, 12, 21]. Поэтому применение пробиотика «Спазмоллак» на основе штамма *Lactobacillus*

Таблица 2. Некоторые показатели до и через 12 нед лечения

Показатель	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4 ± 2,8	28,6 ± 2,9	29,8 ± 2,9	28,4 ± 2,6	
АД, мм рт. ст.	Систолическое	148,4 ± 7,1	143,1 ± 6,7	152,8 ± 8,2	150,3 ± 7,4
	Диастолическое	92,7 ± 5,3	90,2 ± 5,0	90,9 ± 5,1	89,6 ± 5,2
Абдоминальная боль, см	4,7 ± 1,1	2,1 ± 0,8	4,2 ± 1,3	2,8 ± 0,9	
КЗ, дБ/см	2,79 ± 0,21	2,25 ± 0,18	2,67 ± 0,24	2,51 ± 0,20	
СЖПср., кПа	7,35 ± 0,25	7,23 ± 0,21	7,21 ± 0,24	7,16 ± 0,22	
HbA1c, %	7,1 ± 1,9	6,8 ± 1,6	6,8 ± 1,7	6,7 ± 1,5	
АЛТ, ЕД/л	76,4 ± 7,7	32,8 ± 6,5	72,8 ± 8,1	56,8 ± 6,3	
Холестерин, ммоль/л	6,52 ± 0,75	6,19 ± 0,74	6,77 ± 0,69	6,69 ± 0,66	
ТГ, ммоль/л	3,17 ± 0,40	2,83 ± 0,37	3,23 ± 0,39	2,90 ± 0,32	
СИБР, %	80	37	83	50	

*plantarum* 299v дозволило в значительной степени уменьшить СИБР. При совместном применении с «L-Бетаргином» эффективность пробиотика оказалась значительно выше. Это может объясняться дополнительным положительным влиянием бетаина на состав кишечной микрофлоры, как недавно было доказано в экспериментальном исследовании [23]. Установлено выраженное положительное влияние «L-Бетаргина» на состояние портального кровотока по сравнению с контрольной группой, что объясняется воздействием аргинина на синтез NO и функцию эндотелия [1, 2]. Уменьшение абдоминальной боли, вздутия живота и диареи в большей степени связано с воздействием пробиотика на состав кишечной микрофлоры, что способствует нормализации моторики, секреции и газообразования в кишечнике. Известно, что *Lactobacillus plantarum* относится к естественным пробиотическим штаммам, обитающим не только в толстой кишке, но и в ротовой полости, тонкой кишке и урогенитальном тракте у здоровых лиц. В нескольких РКИ доказана эффективность штамма *Lactobacillus plantarum* 299v для облегчения симптоматики при синдроме раздраженной кишки. Этот штамм также обладает способностью положительно влиять на липидный метаболизм и уменьшать выработку провоспалительных интерлейкинов [16]. Недостовверное снижение уровня ТГ и выраженности фиброза печени в нашем исследовании, вероятно, связано

с недостаточной продолжительностью применения препаратов. В группе сравнения использование силимарина способствовало статистически значимому снижению только такого показателя цитолиза, как АЛТ.

### Выводы

Применение «L-Бетаргина» при НАЖБП на протяжении 12 нед по 1 стюку 3 раза в сутки способствует статистически значимому подавлению цитолиза, уменьшению степени стеатоза печени, улучшению показателей липидного обмена и скорости портального кровотока, снижению риска развития или прогрессирования атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности.

«L-Бетаргин» за счет комбинированного состава, сочетания механизмов действия и нормализации метаболических нарушений способствует устранению астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и улучшению качества их жизни.

В украинской популяции у большинства (> 80 %) больных с НАСГ на фоне метаболического синдрома обнаруживается СИБР.

Четырехнедельное применение пробиотика «Спазмолак» позволило почти вдвое уменьшить СИБР, что сопровождалось статистически значимым уменьшением выраженности абдоминальной боли, вздутия живота и диареи. Применение «L-Бетаргина» повышает эффективность эрадикации СИБР.

*Работа выполнена при поддержке ООО «Фармиюнион БСВ Девелопмент».*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — А. Д., Н. Р.; сбор и обработка материала — А. Д., Н. Р., С. Т., Ю. Д.; статистическая обработка данных — Н. Р., Ю. Д.; редактирование — А. Д.*

### Список литературы

1. Михайличенко И. С. Эффективность комплексной терапии в лечении неалкогольного стеатогепатита и профилактики фиброза печени // Лік. справа. — 2010. — № 1—2. — С. 82—86.
2. Руденко Н. Н., Агибалов А. Н., Дорофеев А. Э. и др. Клиническое применение цитраргинина в лечении больных с декомпенсированным циррозом печени // Сучасна гастроентерол. — 2001. — № 2. — С. 62—63.
3. Abu-Serie M. M., El-Gamal B. A., El-Kersh M. A., El-Saadani M. A. Investigation into the antioxidant role of arginine in the treatment and the protection for intralipid-induced non-alcoholic steatohepatitis // Lipids Health Dis. — 2015. — Vol. 14. — P. 128.
4. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity // Circulation. — 2009. — Vol. 120 (16). — P. 1640—1645.
5. Andrade P., Rodrigues S., Rodrigues-Pinto E. et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter for detecting hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. GE Port // J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 24 (4). — P. 161—168.
6. Araújo A. R., Rosso N., Bedogni G. et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future // Liver Int. — 2018. — Vol. 38, suppl. 1. — P. 47—51.
7. Colak Y., Senates E., Yesil A. et al. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Endocrine. — 2013. — Vol. 43 (1). — P. 100—107.
8. Day C. R., Kempson S. A. Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease // Biochim. Biophys. Acta. — 2016. — Vol. 1860 (6). — P. 1098—1106.
9. Goldenberg R., Punthakee Z. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome // Can. J. Diabet. — 2013. — Vol. 37, suppl. 1. — P. 8—11.

10. Han R., Ma J., Li H. Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota // *Front Med.* — 2018. Doi: 10.1007/s11684-018-0645-9 [Epub ahead of print].
11. Jiang W., Huang S., Teng H. et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *BMJ.* — 2018. — Vol. 8 (8). — e021787.
12. Ling J.R., Zhang Y.J., Zhang Z.H. et al. Specific changes of intestinal microflora in children with nonalcoholic fatty liver disease // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2018. — Vol. 56 (11). — P. 850—855.
13. Navarro L.A., Wree A., Povero D. et al. Arginase 2 deficiency results in spontaneous steatohepatitis: a novel link between innate immune activation and hepatic de novo lipogenesis // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62 (2). — P. 412—420.
14. Ogawa Y., Yoneda M., Kobayashi T. Present and emerging pharmacotherapies for non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Exp. Opin. Pharmacother.* — 2018. — P. 1—14 [Epub ahead of print].
15. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics // *Metabolism.* — 2018. — S0026-0495 (18)30253-1. [Epub ahead of print].
16. Seddik H.A., Bendali F., Gancel F. et al. *Lactobacillus plantarum* and its probiotic and food potentialities // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* — 2017. — Vol. 9 (2). — P. 111—122.
17. Sellmann C., Degen C., Jin C.J. et al. Oral arginine supplementation protects female mice from the onset of non-alcoholic steatohepatitis // *Amino Acids.* — 2017. — Vol. 49 (7). — P. 1215—1225.
18. Sheldon R.D., Padilla J., Jenkins N.T. et al. Chronic NOS inhibition accelerates NAFLD progression in an obese rat model // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2015. — Vol. 308 (6). — P. G540—549.
19. Sookoian S., Puri P., Castaño G.O. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine-insufficiency // *Liver Int.* — 2017. — Vol. 37 (4). — P. 611—619.
20. Sridharan K., Sivaramakrishnan G., Sequeira R.P., Elamin A. Pharmacological interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis // *Postgrad. Med. J.* — 2018. — Vol. 94 (1116). — P. 556—565.
21. Tkach S., Gubska O., Cheverda T. The efficacy of eradication of small intestinal bacterial overgrowth in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *EUREKA: health sciences.* — 2017. — Vol. 4. — P. 34—41.
22. van der Veen J.N., Kennelly J.P., Wan S. et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease // *Biochim Biophys Acta Biomembr.* — 2017. — N 1859 (9 Pt B). — P. 1558—1572.
23. Wang H., Li S., Fang S. et al. Betaine improves intestinal functions by enhancing digestive enzymes, ameliorating intestinal morphology, and enriching intestinal microbiota in high-salt stressed rats // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10 (7). — E907.
24. Wong S.W., Ting Y.W., Chan W.K. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications // *JGH Open.* — 2018. — Vol. 2 (5). — P. 235—241.
25. Xie L.T., Yan C.H., Zhao Q.Y. et al. Quantitative and noninvasive assessment of chronic liver diseases using two-dimensional shear wave elastography // *World J. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 24 (9). — P. 957—970.
26. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective // *J. Hepatol.* — 2018. — S0168-8278 (18)32517-0 [Epub ahead of print].
27. Zhang W., Wang L.W., Wang L.K. et al. Betaine protects against high-fat-diet-induced liver injury by inhibition of high-mobility group box 1 and Toll-like receptor 4 expression in rats // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58 (11). — P. 3198—3206.

А. Е. Дорофєєв<sup>1</sup>, М. М. Руденко<sup>2</sup>, С. М. Ткач<sup>3</sup>, Ю. З. Диня<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> Українській науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

## Комплексна терапія неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні із синдромом надмірного бактеріального росту

**Мета** — вивчити вплив застосування впродовж 3 міс комбінованого цитопротектора «L-Бетаргін» на показники ліпідного і вуглеводного обміну, біохімічні маркери ушкодження печінки, ступінь її стеатозу та фіброзу в хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на тлі метаболічного синдрому залежно від наявності синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) та після його корекції пробіотиком «Спазмолак».

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебувало 60 хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі метаболічного синдрому. Діагноз стеатогепатиту встановлювали за даними мультимодального сонографічного дослідження печінки (ехографія, доплерографія, зсувохвильова еластографія і стеатометрія печінки). Ступінь стеатозу (S1-S3) визначали за коефіцієнтом загасання ультразвукової хвилі, ступінь фіброзу (F1-F4) — за середньою жорсткістю паренхіми. Наявність метаболічного синдрому підтверджували з використанням загальноприйнятих критеріїв діагностики, діагноз СНБР — за допомогою H<sub>2</sub>-лактолозного водневого тесту. В усіх хворих оцінювали абдомінальні симптоми (диспепсія, біль, здуття живота, частота випорожнення). Визначали вміст трансаміназ, γ-глутамілтранспептидази, білірубину та його фракцій, НbA1c, холестерину, ліпопротеїнів низької і високої щільності, тригліцеридів. Хворих рандомізували на дві порівняльні групи. У першій групі 30 осіб протягом 3 міс приймали «L-Бетаргін» по 1 стику тричі на добу, у другій — 30 пацієнтів приймали силімарин по 45 мг тричі на добу. Через 4 тиж після початку лікування проводили контроль СНБР, біохімічних показників і мультимодальну сонографію печінки з оцінкою ступеня стеатозу та фіброзу. При збереженні СНБР до лікування додавали пробіотик «Спазмолак» по 1 капсулі на добу протягом 4 тиж. Через 12 тиж після початку лікування повторно оцінювали клінічні, біохімічні та сонографічні показники і СНБР.

**Результати.** Застосування «L-Бетаргину» при НАЖХП протягом 12 тиж по 1 стику тричі на добу сприяло статистично значущому пригніченню цитолізу, зменшенню ступеня стеатозу печінки, поліпшенню показ-

ників ліпідного обміну і швидкості порталного кровотоку, зниженню ризику розвитку або прогресування атеросклерозу, кардіоваскулярних захворювань та інсулінорезистентності.

**Висновки.** «L-Бетаргін» за рахунок комбінованого складу, поєднання механізмів дії і нормалізації метаболічних порушень сприяє усуненню астеничного синдрому в хворих на НАЖХП і поліпшенню якості їх життя. Застосування пробіотика «Спазмолак» впродовж 4 тиж майже вдвічі зменшило СНБР, що супроводжувалося статистично значущим зменшенням вираженості абдомінального болю, здуття живота і діареї. Використання «L-Бетаргін» збільшує ефективність ерадикації СНБР.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром надмірного бактеріального росту, лікування.

A. E. Dorofeyev<sup>1</sup>, M. M. Rudenko<sup>2</sup>, S. M. Tkach<sup>3</sup>, Yu. Z. Dynia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

<sup>2</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>3</sup> Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv

## Complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease in combination with the syndrome of intestinal bacterial overgrowth

**Objective** — to study the effects of three-month administration of the combined cytoprotector *L-Betargin* on the lipid and carbohydrate metabolism, biochemical markers of liver damage, the degree of its steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) against the background of metabolic syndrome (MS), depending on the presence of syndrome of intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and after its correction with probiotic *Spazmolac*.

**Materials and methods.** Observations involved 60 patients with NASH, developing against the MS background. The diagnosis of steatohepatitis was established based on the multimodal sonographic study of the liver, including conventional echography, Doppler sonography, shear wave elastography, and liver steatometry. The degree of steatosis (S1-S3) was determined by the attenuation coefficient (CG) of the ultrasonic wave SAR, the degree of fibrosis (F1-F4) by the average hardness of the parenchyma. The MS presence was confirmed with generally accepted diagnostic criteria. The SIBO diagnosis was established using the H<sub>2</sub>-lactulose hydrogen test. All patients were evaluated abdominal symptoms — dyspepsia, pain, bloating, stool frequency. The biochemistry included determination of the transaminases, gamma-glutamine transferase, the levels of bilirubin and fractions, HbA1c, cholesterol, low and high-density lipoproteins, triglycerides.

The patients were randomized into two comparable groups. The first group consisted of 30 subjects, who were administered *L-Betargin* for 3 months in a dose of 1 stick 3 times a day, 30 patients of second group people took silymarin 45 mg 3 times a day. Four weeks after the treatment start, the SIBR, biochemical parameters and multimodal liver sonography were monitored with an assessment of the steatosis and fibrosis degree. In case of SIBR presence, the probiotic *Spazmolac*, 1 capsule per day for 4 weeks, was added to the treatment. In 12 weeks after the treatment start, clinical, biochemical, sonographic indicators and SIBR were re-evaluated.

**Results.** The use of *L-Betargin* in NAFLD for 12 weeks in a dose of 1 stick 3 times a day resulted in the significant suppression of cytolysis, a decrease in liver steatosis, an improvement in lipid metabolism and portal blood flow rates, and also reduction of the risk of developing or progression of atherosclerosis, cardiovascular diseases and insulin resistance.

**Conclusions.** Due to its combined composition, synergy of mechanisms of action and normalization of metabolic disorders, *L-Betargin* contributes to the elimination of asthenic syndrome in patients with NAFLD and improves their quality of life. The four-week administration of the probiotic *Spazmolac* promoted almost two-fold SIBO reduction, that was accompanied by a significant decrease in the severity of abdominal pain, bloating and diarrhea. The use of *L-Betargin* resulted in the increased efficacy of SIBR eradication.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, syndrome of intestinal bacterial overgrowth, treatment. □

### Контактна інформація

Дорофеев Андрій Едуардович, д. мед. н.  
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 23 січня 2019 р.