

# Патогенетична корекція ендотоксикозу та гіперліпідемії у хворих на неалкогольний медикамент-індукований стеатогепатит за допомогою ксилату та лактувіту

О.С. Хухліна, О.А. Бабина, Л.В. Каньовська, Н.І. Довганюк, В.В. Шевчук  
Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Усуненню холестазу та ендотоксикозу сприяли гіперосмолярні властивості ксилату, який має протинабряковий, осмодіуретичний, дезінтоксикаційний, протизапальний ефекти

В усьому світі та в Україні зокрема дедалі частіше спостерігається розвиток неалкогольного медикамент-індукованого стеатогепатиту (НАСГ) у жінок, що тривало вживають оральні контрацептиви [1]. Захворювання частіше протікає латентно, з мінімальними клінічними проявами ендотоксикозу, диспепсії, парціального жовчнокислотного або пігментного холестазу (шкірний свербіж, гіркота у роті, шкірна висипка або гіперпігментація в ділянці правої щоки, підборіддя та періоральної ділянки), гепатомегалії, дорзального згасання ультразвукової графічного сигналу у тканині печінки (вказує на стеатоз), іноді спленомегалії внаслідок розвитку портальної гіпертензії. У більшості випадків тривалого вживання естрогенових контрацептивів спостерігається надлишкова маса тіла пацієнток (індекс маси тіла (ІМТ) >28) або ожиріння (ІМТ >30), гіперліпідемія, дисліпідемія [1]. Тому пошук ефективних програм комплексної терапії медикамент-індукованого НАСГ з урахуванням провідних синдромів: гепатомегалії зі стеатозом печінки, вну-

трішньопечінкового холестазу, ендотоксикозу та гіперліпідемії є актуальною проблемою сучасної гепатології.

**Метою дослідження** було встановити ефективність **ксилату** та **лактівіту** в лікуванні розладів жовчного гомеостазу, дисліпідемії та ендотоксикозу, корекції розмірів печінки у жінок, хворих на медикамент-індукований НАСГ на фоні гіперестрогенемії.

## Матеріали та методи

У динаміці лікування обстежено 30 жінок віком від 25 до 47 років, в яких встановлено НАСГ м'якої активності на фоні тривалого вживання пероральних протизапальних засобів (3-5 років). Контрольну групу становили 20 здорових жінок віком від 25 до 45 років. Діагноз НАСГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних даних, результатів біохімічного дослідження крові, виключення алкогольної (консультація нарколога) та вірусної етіології

по 500 мг/добу 30 днів у поєднанні з інфузіями  $\alpha$ -ліпоевої кислоти по 300 мг/добу №10; 2-га група (15 жінок; основна) одержувала інфузійну терапію ксилатом 400 мл через день №5 та лактувіт по 2 столові ложки двічі на день (30 днів).

Окрім загальноприйнятих методик (маркери цитолітичного, мезенхімально-запального синдромів, печінково-клітинної недостатності), вивчали ліпідний спектр крові – за вмістом у крові загальних ліпідів (ЗЛ), холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЩ), дуже низької (ХС ЛПДНЩ) та високої (ХС ЛПВЩ) щільності. Інтенсивність холестазу оцінювали за вмістом у крові кон'югованої фракції білірубіну, сумарних жовчних кислот (ЖК), загального ХС, активністю лужної фосфатази (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтрансферази ( $\gamma$ -ГТ). Інтенсивність ендотоксикозу оцінювали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП), малонового альдегіду

Зменшення ступеня гепатомегалії, стеатозу печінки та корекція гіпер- і дисліпідемії внаслідок застосування ксилату можна пояснити потужними метаболічними властивостями препарату

гепатиту (В, С), відсутності у пацієнток спадкових хвороб, цукрового діабету, тривалого впливу інших гепатотоксичних медикаментозних засобів, результатів УС – дослідження [1]. Згідно з принципом рандомізації хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша група (15 пацієнток; контроль) одержувала урсодезоксихолієву кислоту

(МА). Вищезазначений спектр методик виконувався хворим до лікування, на 15-й день та після курсу терапії, а також через 1 та 6 місяців після закінчення курсу. Статистична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

## Результати та їх обговорення

У всіх хворих до лікування встановлені клінічні та біохімічні ознаки НАСГ із синдромом внутрішньопечінкового холестазу. При дослідженні біохімічних маркерів було встановлено збільшення вмісту в крові кон'югованого білірубину (на 40,0%;  $p < 0,05$ ), істотне підвищення вмісту ТГ ( $p < 0,05$ ), ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ), ЖК ( $p < 0,05$ ), СМП ( $p < 0,05$ ), МА ( $p < 0,05$ ), активності аспартатамінотрансферази (АСТ) ( $p < 0,05$ ), аланінамінотрансферази (АЛТ) ( $p < 0,05$ ) (коефіцієнт де Рітіса = 1,7-2), ЛФ ( $p < 0,05$ ),  $\gamma$ -ГТ ( $p < 0,05$ ). УЗД у всіх хворих виявило гепатомегалію, дорзальне згасання УЗ-сигналу, дрібнозернисту трансформацію паренхіми печінки, розширення й ущільнення внутрішньопечінкових жовчних проток із густим вмістом, у 20% жінок встановлено незначну спленомегалію. Аналіз результатів дослідження біохімічного складу жовчі (порції С) показав збільшення вмісту в жовчі ТГ ( $p < 0,05$ ), ЖК ( $p < 0,05$ ), білірубінату кальцію ( $p < 0,05$ ).

Проведене лікування пацієнток 2-ї групи сприяло вірогідному усуненню основних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ (цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального), нормалізації основних біохімічних маркерів НАСГ у сироватці крові на 15-й день лікування, тобто на 2 тижні раніше від групи контролю; водночас, зміни показників на момент закінчення лікування у хворих основної групи вірогідно відрізнялися від даних у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Після лікування у більшості пацієнток (93,3%) основної групи спостерігалось вірогідне зниження з нормалізацією вмісту в крові білірубину ( $p < 0,05$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ЖК ( $p < 0,05$ ), ЛФ ( $p < 0,05$ ),  $\gamma$ -ГТ ( $p < 0,05$ ) (табл.), а також усунення проявів цитолізу (нормалізація

активності АСТ ( $p < 0,05$ ), АЛТ ( $p < 0,05$ ) та ендотоксикозу (зниження до норми СМП ( $p < 0,05$ ), МА ( $p < 0,05$ )). Лише в однієї пацієнтки (6,7%) 2-ї групи вміст у крові ЖК на 30-й день лікування не досяг нормативних значень. У групі контролю дане співвідношення складало 66,7% проти 33,3% ( $p < 0,05$ ) (табл.).

Динамічне спостереження за хворими на НАСГ 2-ї групи через

шення товщини їх стінок, зникнення пристінкових нашарувань у протоках.

Усунення протокового холестазу ксилатом було досягнуто завдяки потужній холеретичній та холекінетичній дії препарату [2]. Реалізація його енерготонічних властивостей сприяла підвищенню активності Na-, K-АТФ-ази на холангіолярному полюсі гепатоцита. Цей енергозалежний фер-

Ентеральне застосування лактувіту сприяє прискоренню кишкової перистальтики, закисненню порожнинного вмісту кишки, що призводить до істотного зменшення потужності всмоктування екзогенних насичених жирів, жовчних кислот, екзотоксинів кишкових бактерій та зменшення надходження їх у системний кровообіг

1 та 6 місяців після закінчення курсу лікування свідчить про нормалізацію основних біохімічних маркерів, що вірогідно відрізнялось від 1-ї групи хворих ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів дослідження біохімічного складу жовчі (порції С) в динаміці лікування пацієнток 2-ї групи показав істотне зниження вмісту в жовчі ТГ ( $p < 0,05$ ), ЖК ( $p < 0,05$ ), білірубину ( $p < 0,05$ ) з нормалізацією показників. У пацієнток 1-ї групи після закінчення курсу лікування достовірно зниження було зареєстровано лише відносно вмісту в жовчі ЖК ( $p < 0,05$ ).

УС дослідження через 1 місяць після лікування хворих 2-ї групи показало істотне зменшення розмірів печінки ( $p < 0,05$ ) та ступеня дорзального згасання УЗ-сигналу, що вказує на зменшення ступеня стеатозу, звуження внутрішньопечінкових жовчних проток, змен-

мент забезпечує транспорт жовчної міцели з гепатоцита у жовчну протоку, однак за умов стеатогепатиту активність його істотно знижена [4]. Підсилення енергетичного обміну в цілому та активності Na-, K-АТФ-ази зокрема під впливом ксилату зумовило усунення як протокового, так і внутрішньопечінкового холестазу. Усуненню холестазу та ендотоксикозу також сприяли гіперосмолярні властивості ксилату, який має протинабряковий, осмодіуретичний, дезінтоксикаційний, протизапальний ефекти [3]. Наслідком його застосування стало зменшення запального набряку печінки, свідченням якого є нормалізація розмірів печінки, і відновлення циркуляції жовчі по внутрішньопечінкових жовчних протоках.

Зменшення ступеня гепатомегалії, стеатозу печінки та корекцію гіпер- і дисліпідемії внаслідок

Таблиця. Показники ліпідного спектра крові та біохімічних маркерів холестазу у хворих на медикамент-індукований стеатогепатит у динаміці лікування УДХК,  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою (група 1), ксилатом та лактувітом (група 2) ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові особи	Контрольна (1) група		Основна (2) група	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЛПНГ, ммоль/л	2,43 $\pm$ 0,028	4,65 $\pm$ 0,081*	2,96 $\pm$ 0,119**	4,62 $\pm$ 0,084*	2,53 $\pm$ 0,065**#
ЛПДНГ, ммоль/л	0,67 $\pm$ 0,011	1,29 $\pm$ 0,023*	0,99 $\pm$ 0,030**	1,25 $\pm$ 0,020*	0,81 $\pm$ 0,004**#
ТГ, ммоль/л	1,47 $\pm$ 0,033	2,84 $\pm$ 0,135*	2,24 $\pm$ 0,084**	2,88 $\pm$ 0,136*	1,69 $\pm$ 0,025**#
ЛФ, ммоль/годхл	1,2 $\pm$ 0,01	2,5 $\pm$ 0,15*	2,0 $\pm$ 0,05**	2,5 $\pm$ 0,14*	1,3 $\pm$ 0,06**#
$\gamma$ -ГТ, ммоль/годхл	5,2 $\pm$ 0,23	10,3 $\pm$ 0,65*	9,2 $\pm$ 0,54*	10,2 $\pm$ 0,63*	6,5 $\pm$ 0,45**#

Примітка. \* - відмінності вірогідні порівняно з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ );

# - відмінності вірогідні порівняно з показником після лікування у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

застосування ксилату можна пояснити потужними метаболічними властивостями препарату. Відомо, що 50-68% ксиліту, що надійшов в організм, окиснюється до CO<sub>2</sub>, а решта – депонується у вигляді глікогену в печінці та м'язах [3]. Підсилення глікогеноутворення в печінці зменшує ступінь стеатозу пе-

порожнинного вмісту кишки [4], що призводить до істотного зменшення потужності всмоктування екзогенних насичених жирів, жовчних кислот, екзотоксинів кишкових бактерій та зменшення надходження їх у системний кровообіг. Таким чином, знижується інтенсивність ентерогепатичної

синдромів неалкогольного стеатогепатиту, нормалізації ліпідного спектра крові та пігментного обміну, усуненню проявів холестазу та ендотоксикозу.

Перспективою подальших наукових досліджень стане вивчення впливу ксилату та лактувіту на інтенсивність фіброзоутворення у печінці.

**Застосування вітчизняного інфузійного препарату ксилат у комбінації з лактувітом є ефективним способом патогенетичної терапії неалкогольного стеатогепатиту**

чінки. Ксиліт шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл може бути джерелом гліцерофосфату, таким чином зменшуючи кількість вільних жирних кислот, здатних окиснюватися до ацетилюкоензиму А, з якого синтезуються ТГ та ХС [2]. Ксиліт є потужним енерготоніком, оскільки сприяє збільшенню концентрації АТФ у печінці на 10% більше, ніж глюкоза [3], а всі метаболічні процеси в печінці є енергозалежними.

Ентеральне застосування лактувіту сприяє прискоренню кишкової перистальтики, закисленню

циркуляції екзотоксинів, компонентів жовчної міцели і потенціюється гіполіпідемічна, дезінтоксикаційна та антихолестатична дія ксилату.

#### Висновки

Застосування вітчизняного інфузійного препарату ксилат у комбінації з лактувітом є ефективним способом патогенетичної терапії неалкогольного стеатогепатиту, що розвинувся на фоні тривалого вживання естрогенів. Запропонований спосіб лікування сприяє усуненню основних клінічних та біохімічних

#### Література

1. Bacon B.R. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis// *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2004. – V. 6, №1. – P. 9-11.
2. Коновалов Е.П., Терлецький В.Н., Пляцок А.А., Яковлев Б.Ф. Комлексный ксилитсодержащий инфузионный препарат Ксилат: клинико-экспериментальное обоснование и перспективы использования у больных острым панкреатитом// *Мистецтво лікування.* – 2005. – №7 (23). – С. 28-31.
3. Черний В.И., Шлапак И.П., Хиженяк А.А. и др. Место современных многоатомных спиртов (реосорбилакт, сорбилакт, ксилат) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание): *Метод. рекоменд. МЗ Украины/ Под. ред. В.И. Черния.* – К, 2006.
4. Бабак О. Закреп// *Ліки України.* – 2005. – №9 (98). – С. 42-45.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ ТА ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ КРОВІ ТА ТРАНСФУЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ»  
ЧЕРКАСЬКА ОБЛАСНА ДЕРЖАВНА АДМІНІСТРАЦІЯ



## I Міжнародний конгрес «Сучасні досягнення інфузійної терапії» 2-3 жовтня 2008 року Черкаси, Україна

#### Шановні колеги!

Маємо честь запросити Вас до Черкас для участі у I Міжнародному конгресі «Сучасні досягнення інфузійної терапії», який відбудеться 2-3 жовтня 2008 р.

Конгрес з інфузійної терапії є міждисциплінарним форумом, що дає змогу збагатити всіх учасників унікальним та багатим досвідом фахівців суміжних галузей. Ви зможете прослухати цілу низку доповідей та виступів провідних науковців і практичних лікарів, взяти участь в їх обговоренні та активній дискусії.

Оргкомітет

Докладну інформацію Ви можете отримати на сайті: [www.infusiontherapy.org](http://www.infusiontherapy.org)

CONSILIUM  
MEDICUM UKRAINA

Головний  
інформаційний спонсор

Поштова адреса секретаріату: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Контактна інформація: 3 загальних питань: 8 (044) 275-96-87, 8 (050) 385-10-07. [info@infusiontherapy.org](mailto:info@infusiontherapy.org)

3 питань реєстрації, бронювання готелю, поселення, трансферу тощо: 8 (050) 384-04-00

3 питань надсилання наукових матеріалів: 8 (050) 383-09-09

Електронні адреси для надсилання статей: [art@infusiontherapy.org](mailto:art@infusiontherapy.org)

Електронні адреси для надсилання тез: [thesis@infusiontherapy.org](mailto:thesis@infusiontherapy.org)



ЮРІЯ-ФАРМ