

ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ КСИЛАТОМ ТА ЛАКТУВІТОМ ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ МЕДИКАМЕНТ-ІНДУКОВАНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Хухліна О.С., Бабина О.А., Каньовська Л.В., Довганюк Н.І., Шевчук В.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

РЕЗЮМЕ. У статті викладено результати лікування неалкогольного стеатогепатиту у жінок, що тривало отримували гормональні контрацептиви за допомогою ксилату та лактувіту. Фармакотерапія ксилатом та лактувітом перевищує за ефективністю традиційне лікування завдяки вірогідному усуненню провідних клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту, нормалізації ліпідного спектру крові, усуненню ендотоксикозу, внутрішньопечінкового та протокового холестазу.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, естрогени, ліпіди крові, ендогенний токсикоз, ксилат, лактувіт.

Вступ. В Україні та у світі дедалі частіше спостерігається розвиток неалкогольного медикамент-індукованого стеатогепатиту (НАСГ) у жінок, що тривало вживають оральні контрацептиви [4]. Захворювання частіше перебігає латентно, з мінімальними клінічними проявами ендотоксикозу, диспепсії, парціального жовчнокислотного або пігментного холестазу (шкірний свербіж, гіркота в роті, шкірна висипка або гіперпигментація в ділянці правої щоки, підборіддя та периоральної ділянки), ге-

патомегалії, дорзального згасання ультрасонографічного (УС) сигналу в 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 [4]. Тому пошук ефективних програм комплексної терапії медикамент-індукованого НАСГ з урахуванням

провідних синдромів: гепатомегалії із стеатозом печінки, внутрішньопечінкового холестазу, ендотоксикозу та гіперліпідемії є актуальною проблемою сучасної гепатології.

Мета дослідження. Встановити ефективність ксилату та лактувіту в лікуванні розладів жовчно-гомеостазу, дисліпідемії та ендотоксикозу, корекції розмірів печінки в жінок, хворих на медикамент-індукований НАСГ на тлі гіперстрогогенемії.

Матеріали і методи. У динаміці лікування обстежено 30 жінок, віком від 25 до 47 років, у яких встановлено НАСГ м'якої активності на тлі тривалого вживання оральних протизапальних засобів упродовж тривалого часу (3-5 років). Контрольну групу склали 20 здорових жінок від 25 до 45 років. Діагноз НАСГ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних даних, результатів біохімічного дослідження крові, виключення алкогольної (консультація нарколога) та вірусної етіології гепатиту (В, С), відсутності у пацієнток спадкових хвороб накопичення, цукрового діабету, тривалого впливу інших гепатотоксичних медикаментозних засобів, результатів УС дослідження [4]. Згідно з принципом рандомізації хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша група (15 пацієнток) (контроль) одержувала урсодезоксихолієву кислоту по 500 мг/добу 30 днів у поєднанні з інфузіями α -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 2 рази в 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 ЛПНГ), дуже низької (ХС ЛПДНГ) та високої густини (ХС ЛПВГ). Інтенсивність холестазу оцінювали за вмістом у крові кон'югованої фракції білірубину, сумарних жовчних кислот (ЖК), загального ХС, активністю лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансферази (γ -ГТ). Інтенсивність ендотоксикозу оцінювали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП), малонового альдегіду (МА). Вищезазначений спектр методик виконувався хворим до, на 15-й день, та після курсу лікування, а також через 1 та 6 місяців після закінчення курсу лікування. Статистична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження 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 ($p<0,05$), ЛПДНГ ($p<0,05$), ЖК ($p<0,05$), СМП ($p<0,05$), МА ($p<0,05$), активності аспартатамінотрансферази

(АСТ) ($p<0,05$), аламініаміотрансферази (АЛТ) ($p<0,05$) (коефіцієнт де Рітца=1,7-2), ЛФ ($p<0,05$), γ -ГТ ($p<0,05$). УЗД у всіх хворих виявило гепатомегалію, дорзальне згасання УЗ-сигналу, дрібнозернисту трансформацію паренхіми печінки, розширення і ущільнення внутрішньопечінкових жовчних проток з 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, і, 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 достовірне зниження із нормалізацією вмісту в крові білірубину ($p<0,05$), ТГ ($p<0,05$), ЛПНГ ($p<0,05$), ЖК ($p<0,05$), ЛФ ($p<0,05$), γ -ГТ ($p<0,05$) (табл. 1), 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 у 1-ї пацієнтки (6,7%) 2-ї групи вміст в крові ЖК на 30 день лікування не досяг нормативних значень. У групі контролю дане співвідношення складало: 66,7% проти 33,3% ($p<0,05$) (табл. 1).

Динамічне спостереження за хворими на НАСГ 2-ї групи через 1 та 6 місяців після закінчення курсу лікування свідчить про стабільну нормалізацію основних біохімічних маркерів упродовж 6-ти місяців після лікування, 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 достовірне 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 ступеню стеатозу, звуження внутрішньопечінкових жовчних проток, зменшення товщини їх стінок, зникнення пристінкових нашарувань в 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 фермент забезпечує транспорт жовчної міцели з гепатоцита у

Показники ліпідного спектру крові та біохімічних маркерів холестази у хворих на медикамент-індукований стеатогепатит в динаміці лікування УДХК, α -ліпоєвою кислотою (група 1), ксилатом та лактувітом (група 2) ($M \pm m$)

Показники	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**#
γ -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 у порівнянні з показником у ІЗО ($p < 0,05$);

** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);

– відмінності вірогідні у порівнянні з показником після лікування у контрольній групі ($p < 0,05$).

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, призвело до усунення як протокового, так і внутрішньопечінкового холестази. Усуненню холестази та ендотоксикозу також сприяли гіперосмолярні властивості ксилату, який має протинабряковий, осмодіуретичний, дезінтоксикаційний, протизапальний ефект [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 корекція гіпер- і дисліпідемії внаслідок застосування ксилату можна пояснити потужними метаболічними властивостями препарату. Відомо, що 50-68% ксиліту, що надійшов у організм, окиснюється до CO_2 , а решта депонується у вигляді глікогену в печінці та м'язах [3]. Підсилення глікогенування в печінці зменшує ступінь стеатозу печінки. Ксиліт, шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл, може бути джерелом гліцерофосфату, таким чином зменшуючи кількість вільних жирних кислот, здатних окиснюватись до ацетил-коензиму А, з якого синтезуються ТГ та ХС [2]. Ксиліт є потужним енерготоніком, оскільки

сприяє збільшенню концентрації АТФ в печінці на 10% більше, ніж глюкоза [3], а всі метаболічні процеси в печінці є енергозалежними.

Ентеральне застосування лактувіту сприяє прискоренню кишкової перистальтики, закисленню порожнинного вмісту кишки [1], 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 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 розвивується на тлі тривалого вживання естрогенів. Запропонований спосіб лікування сприяє усуненню основних клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту, нормалізації ліпідного спектру крові та пігментного обміну, усуненню проявів холестази та ендотоксикозу.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Закреп // Ліки України. – 2005. – №9 (98). – С. 42-45.
2. Коновалов Е.П., Терлецкий В.Н., Пляцок А.А., Яковлев Б.Ф. Комплексный 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., Шлалак И.П., Хижняк А.А. и др. Место современных многоатомных спиртов (реосорбилакт, сорбилакт, ксилат) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание): Методические рекомендации МЗ Украины / Под. ред. В.И.Черния. – К., 2006. – 42 с.
4. Bacon B.R. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2004. – Vol. 6. № 1. – P. 9-11.

SUMMARY

PATHOGENESIS CORRECTION THE ENDOGENIC TOXICOSE AND HYPERLIPIDEMIA BY XYLAT AND LACTUVIT IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC MEDICAMENT-INDUCED STEATOHEPATITIS
Khuhlina O.S., Babina A.A., Kanjovska L.V., Dovganyk N.I., Shevchuk V.V.

In the article are expounded the results of the treatment by Xylat and Lactuvit in women with nonalcoholic steatohepatitis on the background of long-termed application of oral contraceptives. Pharmacotherapy by Xylat and Lactuvit reliably exceeds the effectiveness of traditional treatment owing to eliminating of the basic clinical and biochemical syndromes of nonalcoholic steatohepatitis, normalization of blood lipids content, eliminating of intrahepatic cholestasis and endogenous toxicose.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, estrogens, blood lipids, endogenous toxicose, xylat, lactuvit.